

# VNiVERSiDAD D SALAMANCA

**INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE CASTILLA Y LEÓN**

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER EN NEUROCIENCIAS**

**NEUROPATÍA DIABÉTICA**

**Director: Dr. Tomás López-Alburquerque**

**Presenta: Arturo López Wong**

**2009**

# NEUROPATÍA DIABÉTICA

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica ocasionada por la incapacidad del organismo para producir o utilizar la insulina<sup>1</sup>. Es una de las enfermedades con mayor impacto socioeconómico en nuestra sociedad. Estadísticas recientes muestran que en el mundo existen 171 millones de personas que padecen esta enfermedad; de continuar así, en el año 2030 se incrementará a 366 millones<sup>2</sup>. Se estima que la incidencia en mujeres es de 55% y en hombres de 45%.

Sabemos que una de las complicaciones más frecuentes de la DM es la neuropatía diabética (ND). Sin embargo, es poco conocida y poco estudiada<sup>2</sup>. La ND se define como una alteración clínica caracterizada por la lesión de los nervios periféricos, somáticos o autonómicos, inducida por la afectación del Complejo Vagal Dorsal (CVD). El CVD comprende 3 estructuras: el área postrema, el núcleo motor dorsal del vago (NDMV) y el núcleo del tracto solitario (NTS), todos localizados en el bulbo raquídeo. Además, se ha identificado al CVD como una región de neurogénesis, que está implicado en múltiples funciones autonómicas. La ND aparece en las etapas tempranas de la enfermedad y las cifras de incidencia van del 25% al 70% de los pacientes con DM<sup>3</sup>.

La duración y severidad de la hiperglucemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la presencia de otras complicaciones como la nefropatía, la retinopatía y la enfermedad cardiovascular son factores de riesgo para su aparición<sup>4</sup>. Diferentes estudios afirman que la incidencia de neuropatía aumenta de forma paralela a la duración y severidad de la hiperglucemia, siendo la edad de comienzo y duración de la diabetes factores de riesgo importantes. Un dato a tener en cuenta es que aparece en un 50% de los diabéticos con más de 25 años de evolución.

Por el contrario, algunos autores indican que la afectación neuropática no guarda relación con el desarrollo, gravedad o control metabólico de la diabetes, ya que esta clínica puede aparecer en el curso de una diabetes bien controlada o en una situación de descompensación. Tampoco

parece estar relacionada con la duración o gravedad de la misma, ya que en algunas ocasiones puede ser la manifestación inicial de una diabetes no acompañada hiperglucemia y glucosuria <sup>5</sup>.

La neuropatía más habitual es la polineuropatía simétrica distal, que suele manifestarse con dolor y parestesias, sobre todo en extremidades inferiores.

## PATOGENIA

Si bien la hiperglucemia y la deficiencia de insulina son consideradas importantes promotores de la ND, el desorden probablemente resulte de una serie compleja de trastornos metabólicos, vasculares y neurotróficos <sup>6</sup>.

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 Polineuropatía Simétrica Distal (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 preciso 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 <sup>7</sup>. 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. Se cuenta con muy buenas revisiones a las cuales referirse para descripciones detalladas de todos estos mecanismos <sup>8,9</sup>. Se mencionan los más importantes a continuación:

(1) Glucosilación de proteínas <sup>8</sup> y lípidos <sup>9</sup>

(2) Incremento en la actividad de la vía de polioles <sup>8</sup> y alteración funcional de la ATPasa de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>.

(3) Alteraciones hemodinámicas <sup>10</sup>.

(4) Estrés oxidativo <sup>11</sup>.

### 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<sup>12</sup>. 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 <sup>9</sup>. 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 <sup>13</sup>. En muchas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y otras, intervienen fenómenos similares <sup>14</sup>.

El proceso de glucosilación está presente también en el nervio periférico de 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 la 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 <sup>15</sup>.

### La vía de polioles y la ATPasa de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>

El resultado final de la activación de esta vía es la producción de sorbitol y fructosa, con depleción compensatoria de otros osmolitos como el mio-inositol y la 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> que explica en parte las alteraciones tempranas de la velocidad de conducción nerviosa <sup>16</sup>. Esto ocurre merced a la participación de un segundo mensajero, la proteinquinasa 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> se han postulado además mecanismos tales como la perturbación de la síntesis de óxido nítrico, seudohipoxia o deficiencia de prostaciclina <sup>17</sup>. Han sido alentadores los resultados terapéuticos obtenidos con análogos de prostaciclina o sus precursores, acetil- L-carnitina o péptido C. La asociación del estrés oxidativo con activación de la vía de los polioles resulta en 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 función como cofactor en el reciclamiento de glutatión a partir de glutatión oxidado. Algo similar ocurre en la síntesis del óxido nítrico, vía metabólica en la que concurre una deficiencia de la sintetasa del óxido nítrico.

Con el término “seudohipoxia” se designa al incremento de concentración de lactato respecto del 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 acetil-L-carnitina mejora la actividad de la bomba de sodio y potasio <sup>18</sup>, 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 <sup>19</sup>.

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) están relacionadas con la 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<sup>20</sup>.

### 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<sup>14</sup>. 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 al 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<sup>17</sup>. Funcionalmente, la reducción del volumen circulante está asociada con incremento de la resistencia vascular, disminución de la PaO<sub>2</sub> 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<sup>21</sup>.

## CLASIFICACIÓN

La American Diabetes Association (ADA) propone la siguiente clasificación para ND:

1. Neuropatía subclínica.
2. Neuropatía clínica difusa con síndromes sensitivomotores 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 los potenciales nerviosos) 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 cardiaca con inspiración profunda, maniobra de Valsalva y pruebas posturales acompañadas de función sudomotoras disminuida y latencia pupilar incrementada.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

La afección del nervio periférico asociada a la diabetes mellitus involucra una variedad de mecanismos causales, esto puede dar lugar a dificultad en la clasificación de casos individuales.

Una de las clasificaciones más comunes, por afección fisiológica y anatómica, es la siguiente:

- Neuropatía hiperglucémica
- Polineuropatía simétrica distal
- Neuropatía de fibras finas
- Neuropatía de fibras gruesas
- Neuropatía autonómica
- Neuropatía diabética aguda dolorosa
- Neuropatías focales
- Neuropatía craneal
- Neuropatía toracoabdominal
- Amiotrofia diabética

A continuación se describe cada una de estas variantes de afección del nervio periférico.

### ***Neuropatía hiperglucémica.***

El paciente con diabetes mellitus de reciente diagnóstico o sin control frecuentemente muestra una velocidad de conducción nerviosa disminuida, la cual mejora ante el control de la glucemia. Kimura menciona que lo hace en promedio 10 metros/segundo. Los trastornos sensoriales se atribuyen a generación de descargas ectópicas a nivel axonal <sup>22</sup>.

### ***Polineuropatía simétrica distal (PSD).***

La condición más común es una polineuropatía simétrica distal, la cual es predominantemente sensitiva y autonómica, con relativamente un menor involucramiento motor. Se informa de hasta un 61 % de afectación sensitiva frente a un 11 % de afectación motora. Su inicio es insidioso y ya establecida es irreversible. Conforme la neuropatía avanza, la pérdida sensitiva se extiende a los segmentos proximales de los miembros, más tarde afecta la pared abdominal y se extiende alrededor del tronco. *La neuropatía sensitiva distal* es la forma más frecuente y afecta generalmente desde las rodillas hacia el extremo distal del miembro inferior. Predomina la afectación sensitiva, posteriormente la afectación mixta (sensitivomotor) y raramente es únicamente de afectación motora. Se afectan tanto las fibras finas (mielinizadas y no mielinizadas de la sensibilidad térmica y dolorosa) como las gruesas, de mayor diámetro (mielinizadas de la sensibilidad propioceptiva)<sup>23</sup>. 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<sup>24</sup>. La evolución es impredecible y así puede estabilizarse, mostrar una evolución lenta o complicarse con otro tipo de neuropatía. Histológicamente se ha observado pérdida de fibras nerviosas cutáneas así como alteración del flujo sanguíneo neurovascular. Puede ser controlada manteniendo la glucemia dentro de los límites normales y estabilizando la urea, el colesterol, el ácido úrico<sup>25,26</sup>.

### ***Neuropatía de fibras finas (NFF).***

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”)<sup>27</sup>. 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 NFF 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 <sup>28</sup>. 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 <sup>29</sup>. La NFF 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 NFF. El mecanismo propuesto es mediante la disminución del umbral para la 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 <sup>29,30</sup>. Puesto que el inicio de los síntomas resulta de disfunción nerviosa, la desaparición del dolor puede ser el indicio de la muerte de fibras nerviosas en lugar de recuperación funcional.

### ***Neuropatía de fibras gruesas (NFG).***

Este grupo de neuropatías afecta por igual a las fibras motoras y a las sensitivas. A su vez, se presentan “muchos signos, pocos síntomas”. Las fibras gruesas 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 las características de los objetos (por ejemplo distinguir monedas). La NFG con PSD presenta distribución en “guante y calcetín”, con grados variables de concurrencia de NFF 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<sup>31</sup>.

### **La Neuropatía Autonómica.**

Afecta fundamentalmente al sistema cardiovascular (taquicardia de reposo, más de 100 latidos/minuto), gastrointestinal (sensación de plenitud postprandial o vómitos por gastroparesia, alteraciones del tránsito intestinal; estreñimiento o diarrea), urogenital (trastornos vesicales como incontinencia) y piel (anhidrosis). La afectación de las fibras nerviosas no se lleva a cabo de manera uniforme ni proporcional como en el resto de las neuropatías <sup>26</sup>, afectándose primero las fibras parasimpáticas y posteriormente las simpáticas. El compromiso autonómico es evidente en 32 % y la impotencia en 39 %. En el interrogatorio es importante prestar interés a síntomas tales como disminución de la tolerancia al esfuerzo, intolerancia al calor o signos como hipertensión paradójica supina o nocturna <sup>32</sup>. 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 <sup>33</sup>. Finalmente, el desarrollo de disautonomías tiene importancia como factor pronóstico por el riesgo de insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio silente y muerte súbita <sup>34</sup>.

### **Neuropatía diabética dolorosa aguda.**

Descrita como un síndrome distinto, se caracteriza por pérdida de peso y dolor ardoroso distal en miembros inferiores de difícil remisión asociado con hiperestesia. La función motora y sensitiva apenas se encuentra alterada.

### **Neuropatías focales**

Las lesiones aisladas de nervio periférico pueden ser un hallazgo en pacientes diabéticos mayores. Para su estudio se pueden establecer las siguientes dos divisiones:

1. *Mononeuropatías*: común en ancianos, de inicio rápido, asociada a dolor y autolimitada, con resolución en semanas. Se debe a obstrucción vascular que provoca infarto de fascículos neuronales. Con el tiempo la función de éstos es sustituida por los fascículos circundantes <sup>35</sup>.
2. *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 <sup>31</sup>.

Se acepta que las lesiones focales de los nervios de las extremidades se presentan más en población diabética que en la población general, y en sitios comunes de atrapamiento o compresión.

### **Neuropatía craneal.**

En esta neuropatía los nervios afectados son los pares craneales. El más frecuentemente afectado es el tercer par, seguido del sexto y séptimo par.

### **Neuropatía toracoabdominal o Radiculopatía.**

Cursa con dolor severo en cinturón simulando la irradiación de dolores viscerales de origen cardiaco o de tipo cólico, hepático o renal. La radiculopatía diabética puede ser bilateral, afectando a uno o varios segmentos, y se asocia a parestesias, hiperestesia o hipoestesia. Deben excluirse otras causas de radiculopatía realizando una RM de la columna vertebral.

### **Amiotrofia diabética (Neuropatías motoras proximales).**

También denominada Radiculoplexitis Lumbosacra, consiste en debilidad proximal de miembros pélvicos con presentación unilateral o bilateral asimétrica, frecuentemente de inicio agudo o subagudo y generalmente acompañada de dolor; la pérdida sensorial no es frecuente. 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 <sup>36</sup>. Admite otras causas además de diabetes, por ejemplo, gammapatía monoclonal, anticuerpos circulantes contra gangliósidos y

vasculitis inflamatoria <sup>37</sup>. 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 crural. 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 <sup>38</sup>. 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 <sup>39</sup>. Obviamente deberá hacerse un diagnóstico diferencial correspondiente a cada una de estas variedades, ya que existen patologías que pueden coexistir con la diabetes mellitus y condicionar neuropatía periférica <sup>40</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de la ND se deben realizar tres pasos importantes:

### ***Historia clínica.***

Se debe realizar un interrogatorio muy minucioso y detenido, en cada apartado de la historia clínica, ya que cada uno nos puede otorgar un dato o varios, de los cuales podremos ir construyendo un diagnóstico certero y también para conocer en el estado de afección en el paciente.

### **Exploración física.**

No es menos importante ya que con los datos obtenidos en la historia clínica podremos dirigir la exploración a los aparatos y sistemas afectados, cabe recordar que es fundamental realizar una exploración neurológica objetiva, debido a que encontramos en la práctica mas signos que síntomas. Desafortunadamente, este aspecto del examen neurológico requiere de mucha experiencia y depende de cada examinador <sup>41</sup>.

El método más económico y rentable para el diagnóstico de la ND es una completa exploración neurológica dirigida a detectar la presencia de hipoestesia táctil superficial y dolorosa en

“guante y calcetín”, hipopalestesia (con diapasón de 128 Hz) o alteración de la sensibilidad posicional. Inicialmente, puede encontrarse arreflexia aquilea y leve atrofia del músculo pedio, aunque una arreflexia aquilea aislada en un paciente mayor de 60 años puede considerarse normal. Por el contrario, en la ND con afectación predominante de fibras de pequeño calibre, que suelen cursar con dolor y/o alteraciones autonómicas, podemos encontrar unos reflejos osteotendinosos normales o levemente deprimidos. Según evoluciona la ND, se irán perdiendo los reflejos patelares y los de las extremidades superiores. Se prestará particular atención a los signos de acrodistrofia, como la pérdida del vello, las modificaciones de la textura de la piel (sequedad, piel fina y brillante), a la temperatura de los pies, a la presencia de callosidades, de úlceras plantares o de artropatía (articulaciones de Charcot). La sensibilidad vibratoria es la que en primer lugar se afecta, seguida de los reflejos y por último de la sensibilidad táctil y dolorosa<sup>23,24,42</sup>. Se han utilizado métodos electrofisiológicos estandarizados para el diagnóstico y seguimiento de la ND<sup>43</sup>. 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-delta) y no mielinizadas (fibras C) que conducen la información del dolor y la temperatura<sup>44</sup>. Todas estas fibras nerviosas no van a estar uniformemente afectadas en la ND<sup>45</sup>, 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<sup>46</sup>. 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<sup>47</sup>. 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.

### **Estudios complementarios para Diagnóstico de ND.**

Consisten en las siguientes pruebas: estudios anatomopatológicos, técnicas cuantitativas estandarizadas, estudios electrofisiológicos, imagenología, mediciones compuestas.

1. Estudios Anatomopatológicos: 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 <sup>46,48</sup>. 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 <sup>49</sup>. Posteriormente el tejido se fija en formol, se congela y se rebana en secciones de 50 microm, y se procesan para inmunohistoquímica utilizando anticuerpos policlonales dirigidos 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% <sup>50</sup>. Holland et al <sup>46</sup>. reportaron una fuerte correlación entre la reducción intradérmica de la densidad de las fibras nerviosas y la severidad clínica en pacientes con neuropatía periférica asociada a múltiples causas, entre ellas, la diabetes. Muchos marcadores inmunohistoquímicos son relativamente específicos para los axones pequeños (mielinizados o amielínicos), incluyendo a la sustancia P (SP) y el péptido relacionado al gen de calcitonina (PRGC). Lindberger et al <sup>51</sup>. reportaron que los niveles de SP y PRGC estaban reducidos en las biopsias de piel de pacientes diabéticos, previo a la evidencia clínica o electrofisiológica de ND. Levy et al <sup>52</sup>. 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, innervado por el nervio que uno quiera estudiar.

2. Técnicas cuantitativas estandarizadas: 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 la intensidad mínima del estímulo que se detecta en el 50% de los estímulos. 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 computadora 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 grueso calibre de los nervios periféricos, así como estímulos dolorosos y térmicos para evaluar las fibras mielinizadas de pequeño calibre y de las amielínicas.

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 anomalías 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 anomalías 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.<sup>53</sup>, 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.<sup>54</sup>.también encontraron una relación similar pero con cambios térmicos. Davis et al.<sup>55</sup>.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, pero son muy importantes para el momento del diagnóstico, especialmente en el de la diabetes mellitus tipo 2. En los estadios iniciales, solamente se encuentra una ausencia del reflejo H, un retraso de la latencia de la onda F, una reducción de la amplitud del potencial sensitivo del nervio sural o del peroneo superficial, una leve reducción de la velocidad de conducción motora de los nervios peroneo común o tibial posterior y, en ocasiones, leves signos denervativos en la musculatura distal de las extremidades inferiores. En estadios más avanzados, se observa una mayor caída de la velocidad de conducción en las extremidades inferiores así como alteraciones de la conducción en los nervios de las extremidades superiores, aunque, al tratarse de una neuropatía de tipo axonal, las velocidades de conducción no caen por debajo del 75% del límite inferior de la normalidad. Un descenso severo de éstas debería hacernos sospechar una polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, cuya probabilidad de aparición es once veces mayor en los diabéticos que en la población general <sup>56</sup>. Las alteraciones de la conducción en la PDS son simétricas. Cualquier asimetría orienta hacia una neuropatía compresiva asociada o neuropatía múltiple. El descenso de las amplitudes de los potenciales compuestos motores tras la estimulación nerviosa es el parámetro más sensible para evaluar la progresión de una neuropatía de tipo axonal, ya que refleja la pérdida progresiva de unidades motoras. Las alteraciones de la velocidad de conducción, aunque

son más frecuentes en pacientes sintomáticos, no se correlaciona con la severidad de los síntomas <sup>57</sup>.

Los estudios de conducción de los nervios periféricos no detectan las alteraciones de las fibras pequeñas (A $\delta$  y C), que son las responsables de la NA y se afectan muy precozmente en la diabetes, con frecuencia de forma asintomática. Por tanto, una PDS con afectación predominante de fibras de pequeño calibre (dolorosa, con disautonomía, sin o con leve alteración de los reflejos osteotendinosos) puede cursar con un estudio electrofisiológico normal o levemente alterado. En el estudio electromiográfico de los músculos dependientes del nervio lesionado, se observan signos de desnervación aguda (fibrilaciones y ondas positivas) y pérdida de unidades motoras al realizar una contracción voluntaria. En los casos de atrapamiento es preciso demostrar una alteración selectiva de la conducción motora y/o sensitiva en el segmento de nervio n comprimido. En el caso de una probable radiculopatía, la detección de signos denervativos agudos en la musculatura paravertebral tiene gran valor localizador.



Figura 1. Técnica de neuroconducción del nervio mediano para la estimulación proximal. Sitio de captación: abductor corto del pulgar. Sitios de estimulación: cara palmar de muñeca (no ilustrado) y pliegue del codo medial al tendón del bíceps braquial

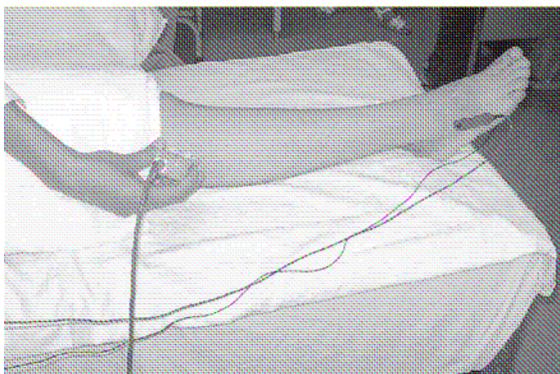


Figura 3. Técnica de neuroconducción de nervio peroneo común para la estimulación proximal. Sitio de captación: extensor corto de los dedos (pedio). Sitios de estimulación: tobillo, medial al tendón del tibial anterior (no ilustrado), y por detrás de la cabeza del peroné

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 fiables y se correlacionan fuertemente con las manifestaciones clínicas en pacientes con diabetes <sup>58,59</sup>.

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. <sup>60</sup>, 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. En las radiculopatías del tronco, en la neuropatía diabética proximal y en las mononeuropatías de los pares craneales la Resonancia Magnética de columna y cráneo es de gran utilidad.
5. Mediciones compuestas 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.<sup>61,62</sup>. 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<sup>63</sup>; también existe la calificación de Michigan para la ND que combina una exploración neurológica minuciosa 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<sup>62</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la ND es obligatorio realizarlo por exclusión. Es vital pedir estudios de laboratorio en sangre; una analítica general, hormonas tiroideas y niveles de vitamina B12 y ácido fólico<sup>64</sup>. Al presentar problemas en la deambulación, polirradiculopatías, parestesias o hipoestesis en miembros inferiores es importante tener la certeza de cual es la Patología que ocasiona dichos signos y síntomas, ya que se puede confundir con Patologías de la Columna vertebral, más frecuentemente las que afectan la región lumbar o enfermedades inflamatorias. Ante la sospecha de isquemia de extremidades inferiores, conviene realizar un estudio doppler de los vasos<sup>57</sup>.

## TRATAMIENTO

Actualmente el único tratamiento efectivo para prevenir o retrasar la aparición de la ND es el control estricto de la diabetes <sup>66</sup>. No se ha encontrado un tratamiento que de forma segura y efectiva estabilice o revierta la ND <sup>4</sup>.

El tratamiento actual se basa en dos objetivos principales:

- 1- Reducir los síntomas, basado principalmente en el control de la hiperglucemia
- 2- Prevenir la progresión de la ND.

## **Tratamiento Patogénico**

### Control de la glucemia.

El control riguroso y precoz de la hiperglucemia reduce la aparición de la neuropatía en un 60% a los 5 años <sup>66</sup>. Estudios prospectivos y retrospectivos han sugerido una fuerte asociación entre la hiperglucemia con el desarrollo y severidad de la ND. Pirart <sup>67</sup> 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. Junto al control de la glucemia, deben mantenerse bajo control los factores de riesgo mencionados anteriormente: tabaquismo, hipertensión arterial e hiperlipidemia.

### 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 <sup>68</sup>. 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.

En un metaanálisis, solamente se ha identificado alguna mejoría en la velocidad de conducción con algunos fármacos <sup>69</sup>.

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 <sup>70</sup>. 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 gammalinolénico está alterada, y posiblemente esto contribuya a la aparición de ND.

Se ha sugerido la utilización simultánea de varios antioxidantes para obtener una mejoría significativa <sup>71</sup>. Se han referido algunos casos de mejoría de la neuropatía motora proximal con inmunoglobulinas, corticoides o plasmaféresis. Sin embargo, no se ha demostrado ningún tratamiento efectivo en ensayos controlados.

## **Tratamiento sintomático.**

### Dolor.

El control del dolor es uno de los puntos más difíciles de lograr en los pacientes con ND. El dolor se divide según el tipo de fibra afectada y por lo tanto responden a diferentes medidas terapéuticas.

1. Dolor de fibras C: el manejo de las neuropatías de pequeñas fibras consiste en:
  - A los pacientes se les debe de enseñar a cuidar sus pies y a inspeccionarlos de forma diaria.
  - Deben de 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 acolchados.

- 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.
2. Los antidepresivos tricíclicos: actúan modificando la percepción del dolor. Mejoran las disestesias de tipo punzante y quemante. El fármaco de elección es la amitriptilina <sup>72</sup>. También son efectivos la imipramina y la desipramina. Se comienza con dosis bajas nocturnas (10-20 mg) de amitriptilina, que puede aumentarse progresivamente según la respuesta y tolerancia hasta 150 mg, aunque entre 50 y 75 mg suelen ser suficientes. La retirada también debe ser paulatina. Los efectos secundarios más importantes son de tipo anticolinérgico (retención urinaria, sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, aumento de la presión intraocular.), somnolencia, convulsiones, hipotensión ortostática y alteraciones cardíacas (taquicardia, arritmias). Por ello, está contraindicada en pacientes con cardiopatía, y debe prescribirse con cautela en pacientes con NA. La duloxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, es efectivo y seguro en el dolor neuropático diabético a dosis de 60 mg una o dos veces al día <sup>73</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, ansiedad, mareo, insomnio o somnolencia, disfunción eréctil y trastornos digestivos.
3. Análogos de GABA: La carbamazepina es efectiva en el dolor neuropático a dosis entre 400 y 1200 mg/día <sup>74</sup>. Se comienza por dosis bajas (100 mg cada 12 ó 24 horas) y se asciende paulatinamente según tolerancia y respuesta. Los efectos secundarios más frecuentes son mareo, somnolencia, náuseas y erupción cutánea. Debe realizarse un control hemático hacia los tres meses del inicio del tratamiento para determinar niveles y descartar una posible leucopenia. La gabapentina es el medicamento de elección en una ND dolorosa que no responde a los analgésicos simples asociados a los

antidepresivos tricíclicos, ya que posee una efectividad similar a carbamacepina pero con menos efectos secundarios y una titulación más rápida <sup>75</sup>. La dosis efectiva es de 1800 mg/d, que puede aumentarse hasta 3600 mg/día. Los efectos secundarios más importantes son somnolencia, mareo y astenia. La pregabalina, como la gabapentina, se ha demostrado efectivo en la ND <sup>76</sup>. Se comienza con una dosis de 75 mg cada 12 horas, que puede aumentarse hasta 300 mg cada 12 horas. Los efectos secundarios son similares a la gabapentina. La lamotrigina es más eficaz que el placebo a dosis entre 200-400 mg, aunque la evidencia por el momento es limitada <sup>77</sup>. No hay evidencia de que la combinación de varios fármacos sea más eficaz.

4. Antiarrítmicos: la Mexiletina análogo estructural de la lidocaina, que mejora el dolor neuropático a dosis entre 400 y 700 mg/día, aunque se comienza con dosis de 150 mg al día <sup>78</sup>. Debido a que no posee efecto anticolinérgico está particularmente indicado en pacientes con neuropatía vegetativa. Está contraindicado en pacientes con arritmias y bloqueos cardíacos.
5. La capsaicina: que se obtiene de la planta del chile, produce una deplección de sustancia P de las terminales nerviosas de las fibras Aδ y C reduciendo o aboliendo la transmisión de los estímulos dolorosos. Su aplicación tópica en crema al 0.075% cuatro veces al día reduce el dolor en la ND, aunque su efecto beneficioso aparece a las 2-3 semanas de su aplicación regular <sup>79</sup>. Tiene el inconveniente de producir con frecuencia una sensación quemante en la piel que tiende a disminuir según progresa el tratamiento, aunque puede ser intolerable para algunos pacientes. Otros efectos secundarios son irritación o eritema local y tos por inhalación. Se recomienda utilizar guantes para evitar irritación de los ojos o en genitales. Inicialmente tiene un efecto que exacerba la sintomatología, con gradual desaparición de la misma en 2 a 3 semanas
6. Los opioides: el tramadol es un analgésico que actúa a nivel central, y se ha demostrado que puede aliviar el dolor en pacientes con ND <sup>80</sup>. Junto con la codeína son efectivos en el tratamiento del dolor moderado-severo de la ND, pero sus efectos adversos (náuseas, estreñimiento, somnolencia, mareo y dependencia) limitan su uso

<sup>79</sup>

7. 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 <sup>81</sup>.
  
8. 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.
  
9. 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. Alivia temporalmente el dolor hasta en el 83% de los pacientes <sup>82</sup>, pero su aplicación clínica a gran escala y su eficacia a largo plazo permanece controvertida, así como la existencia de algunos fallos en el diseño de los estudios <sup>83</sup>.

### Neuropatía Autonómica.

Como se ha comentado en varias ocasiones, un control glucémico estricto y a largo plazo, control de lípidos y de la presión arterial reducen el riesgo de la Neuropatía Autonómica. El tratamiento se relaciona al órgano afectado.

1. Gastroparesia: El primer paso en el manejo de la gastroparesia diabética consiste en múltiples y escasas comidas. Además se debe de disminuir la ingestión de grasas ya que retardan el vaciamiento gástrico. En el tratamiento de la gastroparesia son efectivos, aunque moderadamente, la metoclopramida, la domperidona y la eritromicina. El tratamiento con metoclopramida no debe ser prolongado debido a sus efectos adversos de tipo extrapiramidal sobre el sistema nervioso central. Por esta razón, es más recomendable la domperidona, un antagonista dopaminérgico como la

metoclopramida, con efectividad similar, pero que a diferencia de ésta, atraviesa escasamente la barrera hematoencefálica.

2. 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. Para el control de la diarrea se utiliza la tetraciclina a dosis entre 200 y 500 mg o difenoxilato más atropina vigilando dosis y duración del tratamiento para no producir un megacolon tóxico <sup>57</sup>. Si es debida a un sobrecrecimiento bacteriano, está indicado el tratamiento antibiótico con ampicilina o tetraciclina.
  
3. Cistopatía: los pacientes con vejiga neurogénica deben de ser instruidos a palpase 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.<sup>12</sup> Por último se puede recomendar el autsondeo, siendo el riesgo de infección relativamente bajo.
  
4. La disfunción eréctil: aparece hasta en el 75% de los varones diabéticos y asciende hasta el 95% hacia los 70 años <sup>57</sup>. Puede ser el síntoma de presentación de la diabetes, aunque habitualmente se asocia a otros síntomas y signos de ND . La etiología es multifactorial (vascular, neurógena, psicógena). Para su diagnóstico es preciso realizar una detallada historia clínica, exploración física, evaluación psicológica y ciertas pruebas específicas cuya descripción detallada excede al propósito de esta revisión. El tratamiento consiste en la adopción de algunas medidas generales y en la utilización de fármacos, como los inhibidores de la cGMP tipo-5 fosfodiesterasa, que producen una relajación de la musculatura lisa de los cuerpos cavernosos mediada por el aumento de los niveles de óxido nítrico y cGMP. Las medidas generales consisten en mejorar el control glucémico y en la supresión del alcohol, tabaco y, si es posible, aquellos fármacos que producen disfunción eréctil como, por ejemplo, los betabloqueantes, los antidepresivos o la espirolactona. Los fármacos habitualmente utilizados son el sildenafil, vardenafil y tadalafil. Se administran en tabletas entre 10 y 50 mg una hora antes de la actividad sexual. Están contraindicados en pacientes con cardiopatía o

en tratamiento concomitante con nitroglicerina u otros fármacos que contengan nitratos. Otras opciones terapéuticas son la inyección directa de prostaciclina en los cuerpos cavernosos y la implantación de prótesis.

5. Hipotensión ortostática: Inicialmente, puede responder al aumento de la ingesta de sal, la utilización de medias elásticas en las piernas hasta el abdomen y la elevación de la posición de la cabeza en la cama. Si no responde, se añadirá 9-fluorhidrocortisona, que tiene el inconveniente de precipitar insuficiencia cardíaca por sobrecarga hídrica. En casos refractarios, pueden utilizarse fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos como la clonidina o  $\alpha_1$ -adrenérgicos como la midodrina o la dihidroergotamina, con el inconveniente de producir hipertensión en decúbito.
6. Alteraciones de la sudación: La hiperhidrosis gustatoria de la mitad superior del cuerpo puede reducirse evitando la ingestión de comidas muy especiadas y de quesos. Mejora con compuestos antimuscarínicos como el glicopirrolato. Debido a que estos pacientes tienen un trastorno de la termorregulación, hay que advertirles que no realicen ejercicios intensos a temperaturas extremas y que estén siempre bien hidratados. La hipohidrosis de las extremidades inferiores requiere un especial cuidado de los pies, pues es un factor que predispone a las úlceras plantares.
7. Úlceras plantares: Un 25% de los diabéticos presentan complicaciones en los pies, que pueden evolucionar a la formación de úlceras plantares (3.3%) e incluso hasta la amputación (0.7%)<sup>84</sup>. Algunas medidas preventivas para evitar la aparición de úlceras plantares son obligadas, como el examen y lavado diario de los pies, la utilización de calzado amplio y flexible con plantillas ortopédicas, la extirpaciones de las callosidades por personal especializado, la erradicación precoz de las infecciones o úlceras incipientes mediante tratamiento antibiótico específico y reposo absoluto de la extremidad así como un estricto control de la glucemia.

## CONCLUSIONES

La neuropatía diabética (ND) es una entidad clínicamente heterogénea. La polineuropatía distal simétrica es la forma más frecuente de presentación. El factor de riesgo más importante es la severidad y la duración de la hiperglucemia, aunque el tabaquismo, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la presencia de otras complicaciones como la nefropatía, la retinopatía y la enfermedad cardiovascular son factores de riesgo coadyuvantes para su aparición.

En la patogenia de la ND intervienen factores metabólicos directos sobre el nervio derivados de la hiperglucemia e isquémicos. En las mononeuropatías, craneales o de troncos periféricos, subyace un mecanismo isquémico y el pronóstico es bueno.

La clínica de la ND es heterogénea. La polineuropatía distal simétrica, que es la forma más frecuente de presentación, debuta de forma asintomática o con síntomas sensitivos. La neuropatía autonómica cardíaca sintomática conlleva un mal pronóstico. Los diabéticos tienen mayor riesgo de padecer neuropatías por atrapamiento, particularmente síndrome del túnel del carpo.

El diagnóstico de la ND se basa en la presencia de signos y síntomas de polineuropatía en un paciente diabético una vez excluidas otras causas. Se puede confirmar con pruebas cuantitativas electrofisiológicas, autonómicas y sensitivas.

La *biopsia de piel* mediante punción (extracción de unos 3 mm de tejido) y tinción inmunohistoquímica constituye una técnica escasamente invasiva y muy sensible para el diagnóstico precoz de la ND, particularmente de las fibras de pequeño diámetro.

El único tratamiento efectivo para prevenir o retrasar la aparición de la ND es el control riguroso de la diabetes. Los antidepresivos tricíclicos, la duloxetina, los antiepilépticos (gabapentina, pregabalina y carbamacepina) y la capsaicina local son tratamientos sintomáticos efectivos en la ND dolorosa. La aparición de una úlcera plantar, con frecuencia preámbulo de amputación, obliga a un tratamiento intensivo, metabólico y local, evitando el apoyo del pie hasta su cicatrización

## BIBLIOGRAFIA:

1. Arias-Díaz J, Balibrea J. (2007). Modelos animales de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2. *Nutrición Hospitalaria*, 160, 22, 160-168.
2. World Health organization 2006. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDf Consultation.  
  
[www.who.int](http://www.who.int)
3. Said G. 2007. Diabetic Neuropathy a Review. *Nat Clin Pract Neurol*. 3,6, 331-340. Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve* 2007;36:144-66.
4. Pop-Busui R, Sima A, Stevens M. Diabetic neuropathy and oxidative stress. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:257-73
5. Millán Parrilla F, Pujol Marco C, Gimeno Carpio E, Valeros Garcia R, Vilata Corell JJ, Cabo Santa Eulalia J. Lesiones cutáneas en el diabético. *Dermocosmética clínica* 1996;4(6):303-12.
6. Ward JD. Improving the prognosis in type 2 diabetes: diabetic neuropathy is in trouble. *Diabetes Care* 1999;22: 84-88.
7. Vinik A. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med* 1999;107:17S-26S.
8. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation endproducts: a review. *Diabetologia* 2001;44:129-146.

9. Bucala R. Lipid and lipoprotein modification by AGE's role in atherosclerosis. *Exp Physiol* 1997;82:327-337.
10. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001;44:1957-1972.
11. 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.
12. Brownlee M. Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetes complications. *Diabetes* 1994;43:836-841.
13. Cameron NE, Eaton SFM, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001;44:1973-1983.
14. Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Clinical Neuroscience* 1997;4:365-70.
15. Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: A review. *J Neuropath Exp Neurol* 1996;55: 1181-1193.
16. Oates PJ, Mylari BL. Aldose reductase inhibitors: Therapeutic implications for diabetic complications. *Expert Opin Investig Drugs* 1999;8:2095-2119.
17. Sima AAF, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update. *Diabetologia* 1999;42:773-788.
18. Cotter MA, Cameron NE, Keegan A, Dines KC. Effects of acetyland proprionyl-carnitine on peripheral nerve function and vascular supply in experimental diabetes. *Metabolism* 1995;44:1209-1214.
19. Sima AAF, Srinivas PR, Kommaraju S, Venna S, Wahren J, Grunberger G. Enhancement of insulin receptor activity by Cpeptide. *Diabetologia* 1998;41[Suppl 1]:A177.
20. Sima AAF, Bril VN et al. Regeneratiion and repair of myelinated fibers in the sural nerve biopsies from patients with diabetic
21. Greene DA, Arezzo JC, Brown MB. (1999) Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. Zenarestat Sudy Group. *Neurology* 53:580-591.
22. Kimura J. Electrodiagnosis in disease of nerve and muscle. Philadelphia: Davis Co. 1984. p. 463-489
23. Aragón Sánchez FJ, Ortiz Remacha PP. *El pie diabético*. Barcelona: Masson, 2000.
24. 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;39:329-33
25. Camp Faulí A, Blanes Monpo JI. *Protocolo en la Unidad del pie diabético*. Madrid: Federación Española de Podólogos, 1999.
  26. Martínez de Jesús FR. *Pie diabético, atención integral*. Mexico: Mc Graw-Hill Interamericana, 1999.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Said G, Bigo A, Ameri A et al. Uncommon early-onset neuropathy in diabetic patients. *J Neurol* 1998;245:61-68.
  30. Zola BE, Vinik AI. Effects of autonomic neuropathy associated with diabetes mellitus on cardiovascular function. *Coron Artery Dis* 1992;3:33-41.
  31. Vinik AI, Holland MT, LeBeau JM, Liuzzi FJ et al. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 1992;15:1926-1975.
  32. Stansberry KB, Shapiro SA, Hill MA, McNitt PM, Meyer MD, Vinik AI. Impaired peripheral vasomotion in diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:715-721.
  33. Haak ES, Usadel KH, Kohleisen M, Yilmaz A, Kusterer K, Haak T. The effect of alpha-lipoic on the neurovascular reflex are in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy. *Microvasc Res* 1999;58:28-34.
  34. Vinik A. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med* 1999;107:17S-26S.
  35. Ellenberg M. Diabetic truncal mononeuropathy: a new clinical syndrome. *Diabetes Care* 1978;1:10-13.
  36. Zochodne DW. Diabetic neuropathies: Features and mechanisms. *Brain Pathol* 1999;9:369-391.
  37. Llewelyn JG, Thomas PK, King RH. Epineurial microvasculitis in proximal diabetic neuropathy. *J Neurol* 1998;245:159-165.
  38. Steck AJ, Kappos L. Gangliosides and autoimmune neuropathies: classification and clinical aspects of autoimmune neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(Suppl):26-28.
  39. Bird SJ, Brown SJ. The clinical spectrum of diabetic neuropathy. *Semin Neurol* 1996;16:115-22.
  40. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*

- 1997;46(S2):54-57.
41. Celiker R, Basgoze O, Bayraktar M. Early detection of neurological involvement in diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996;36:29-35.
42. Recasens Gracia A. El pie diabético. *Medicina Integral* 1995; 26(10):494-500.
43. Hyllienmark L, Brismar T, Ludvigsson J. Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM. *Diabetologia* 1995;38:685–692.
44. Vinik AI, Suwanwalaikorn S, Stansberry KB et al. Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1995;18:574–584.
45. 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.
46. Holland NR, Stocks A, Hauer P et al. Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology* 1997;48:708–711.
48. 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.
49. McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology* 1995;45:1848–1855.
50. 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.
51. Lindberger M, Schröder HD, Schultzberg M, Kristensson K, Persson A, Ostman J, Link H. Nerve fibre studies in skin biopsies in peripheral neuropathies. I. Immunohistochemical analysis of neuropeptides in diabetes mellitus. *J Neurol Sci.* 1989 Nov;93(2-3):289-96.
52. 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.
53. 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.

54. Sosenko J. The epidemiology of neuropathic foot ulcers in individuals with diabetes. *Curr Diab Rep.* 2002 Dec;2(6):477-81.
55. Davis EA, Jones TW, Walsh P, Byrne GC. The use of biothesiometry to detect neuropathy in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care.* 1997 Sep;20(9):1448-53.
56. Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ayyar DR, Shebert RT, Bradley WG. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol* 2002; 59: 758-65.
57. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am* 2004; 88:947–99.
58. 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.
59. 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.
60. Eaton RP, Qualls C, Bicknell J, Sibbitt WL Jr, King MK, Griffey RH. Structure-function relationships within peripheral nerves in diabetic neuropathy: the hydration hypothesis. *Diabetologia.* 1996 Apr;39(4):439-46
61. 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.
62. 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.
63. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997;46(suppl 2):S54-S57.
64. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo Joseph C, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-62.
65. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. (1997) Effects of treatment with the antioxidant alpha lipoic acid cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care* 20:369-373.

66. Diabetes Control and Complications Trial (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; 329:977-86.
67. 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.
68. 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.
69. Airey M, Bennett C, Nicolucci A, Williams R. Aldose reductase inhibitors for the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002182.
70. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. (1997) Effects of treatment with the antioxidant alpha lipoic acid cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. *Diabetes Care* 20:369-373.
71. Sima AAF. Pathological mechanisms involved in diabetic neuropathy: Can we slow the process?. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7: 324-37.
72. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressant for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005454.
73. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, *et al.* A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1411-20.
74. Rull JA, Quibrera R, González-Millán H, Lozano Castañeda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969; 5:565-8
75. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, *et al.* Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1831-6.
76. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63:2104-10.
77. Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006044.

78. Oskarsson P, Ljunggren J-G, Lins P-E, and the Mexiletine Study Group. Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 20:1594-97.
79. Capsaicin Study Group. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch Intern Med* 1991; 151:2225-29.
80. 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.
81. Jarvis B, Couckell AJ. (1998) Mexiletine. A review of its therapeutic use in painful diabetic neuropathy. *Drugs* 56:691-707.
82. Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care* 1997; 20:1702-5.
83. Doby JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61:160–73.
84. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetologia* 1998; 4:1263-69

# PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

## INCIDENCIA DE POLINEUROPATÍA (DISTAL SIMÉTRICA Y/O AUTONÓMICA) EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE DIABETES Y/O DE INTOLERANCIA A LA GLUCOSA. ESTUDIO EVOLUTIVO DURANTE EL PRIMER AÑO.

### INTRODUCCIÓN

Como se ha comentado en la revisión previa, la diabetes es la causa más frecuente de neuropatía en los países desarrollados. Aproximadamente, aparece en el 25% de los pacientes diabéticos <sup>1</sup>, aunque su prevalencia puede ascender hasta el 65% dependiendo de los criterios utilizados para su diagnóstico, el tiempo de evolución y el tipo de diabetes <sup>2</sup>. Se estima que aparece el 10% de los diabéticos en el momento del diagnóstico. La duración y severidad de la hiperglucemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la presencia de otras complicaciones como la nefropatía, la retinopatía y la enfermedad cardiovascular son factores de riesgo para su aparición <sup>3</sup>.

Se ha observado una afectación precoz, con frecuencia asintomática, de las fibras pequeñas (A $\delta$  y C), que son las responsables de la neuropatía autonómica, tanto en la diabetes <sup>4</sup> como en la intolerancia a la glucosa <sup>5</sup>. Se ignora los factores que determinan la aparición, la severidad y evolución de ambos tipos de neuropatía.

El Proyecto que se expone a continuación se ha diseñado para conocer la forma de inicio y evolución de la neuropatía diabética durante el primer año tras el diagnóstico de la Diabetes Mellitas. Se pretende investigar la evolución en función de la forma de presentación, factores de riesgo, hábitos dietéticos, control de hiperglucemia, cumplimiento del tratamiento así como la relación que existe entre la polineuropatía sensitiva distal y la neuropatía autonómica, todo ello con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes y poder establecer pautas para enfocar la atención de las complicaciones tempranas de la enfermedad.

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. Conocer la incidencia real de la polineuropatía diabética distal simétrica y autonómica en el momento del diagnóstico
2. Si la presencia de neuropatía autonómica inicial condiciona la evolución de la polineuropatía distal simétrica
3. Evolución de ambos tipos de neuropatía durante el primer año
4. Factores que determina su aparición inicial y evolución posterior
5. Relación entre la neuropatía autonómica clínica y la pérdida de fibras pequeñas en la biopsia

## PROTOCOLO

Se aplicará:

1. Al inicio del estudio (durante el primer mes tras el diagnóstico)
2. A los 6 meses
3. Al año.

Número de pacientes: 50

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Diagnóstico de diabetes (cumplimentación de criterios)
2. Diagnóstico de intolerancia a la glucosa (cumplimentación de criterios)
3. Pacientes menores de 75 años

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Contacto con tóxicos
2. Tratamiento previo con fármacos neurotóxicos
3. Presencia de otras enfermedades sistémicas que curse con neuropatía: nefropatía, hepatopatía, enfermedades endocrinas, etc.
4. Antecedentes familiares de neuropatía

## **HISTORIA CLÍNICA**

### **A. Antecedentes personales**

- Fumador
- Ingesta de alcohol
- Enfermedades previas
- Tratamientos farmacológicos

### **B. Interrogar sobre la presencia de síntomas sugerentes de PN distal simétrica:**

- Hipoestesia (acorchamiento, adormecimiento)
- Parestesias (hormigueos, punzadas)
- Disestesias (sensación molesta del roce sábanas, calcetines, etc.)
- Dolor (sordo o profundo y difuso, urente, lancinante, quemante) (especificar si espontáneo o precipitado por la bipedestación, marcha, etc.; si diurno o nocturno)
- Hipoalgesia (reducción sensibilidad estímulos dolorosos)
- Hiperalgesia (dolor ante estímulo doloroso leve)
- Alodinia (dolor ante un estímulo no doloroso, por ejemplo, contacto con las sábanas)

- Calambres
- Atrofia muscular distal (pies, manos)

**C. Interrogar sobre la presencia de síntomas sugerentes de neuropatía autonómica:**

**1. Cardiacas**

- Taquicardia de reposo
- Hipotensión ortostática
- Infarto de miocardio indoloro

**2. Digestivas**

- Pesadez y flatulencia postprandial
- Vómitos
- Diarreas
- Estreñimiento

**3. Genito-urinarias**

- Vejiga atónica (dilatada)
- Incontinencia
- Disfunción eréctil
- Eyaculación retrógrada

**4. Cutáneas**

- Anidrosis
- Hiperhidrosis gustativa
- Cambios distróficos cutáneos
- Úlceras plantares

**5. Metabólicas**

- Hipoglucemias inadvertidas

**6. Oculares**

- Miosis
- Reflejo fotomotor perezoso

D. Interrogar sobre la presencia de síntomas sugerentes de mononeuropatías por atrapamiento

1. Síndrome del túnel del carpo
2. Meralgia parestésica
3. Cubital, etc.

## **EXPLORACIÓN GENERAL Y NEUROLÓGICA**

**Con particular interés en:**

- Tamaño de pupilas y reflejo fotomotor
- Trofismo (pedio) y fuerza
- Sensibilidad
  - i. Táctil superficial (algodón) (fibras A $\beta$ )
  - ii. Algésica (pinchazo) (fibras) (fibras A $\delta$ )
  - iii. Vibración (diapasón) (fibras A $\beta$ )
  - iv. Artrocinética
- Reflejos osteotendinosos
- Ataxia (sensitiva)
- Marcha (talones, puntillas)
- Signos distróficos en extremidades (pérdida del vello, piel fina y brillante o seca, temperatura de los pies, artropatía neuropática o de Charcot, callosidades o úlcera plantar, etc.).
- Frecuencia cardíaca en reposo
- Pulsos en extremidades inferiores

## **ESTUDIOS INSTRUMENTALES**

### **I. NEUROPATÍA DISTAL SIMÉTRICA**

#### **1. Conducción motora:**

- a. Nervio mediano + onda F
- b. Nervio cubital + onda F
- c. Nervio peroneo + onda F

d. Nervio tibial posterior + onda F + reflejo H

**2. Conducción sensitiva:**

- a. Nervio mediano
- b. Nervio cubital
- c. Nervio sural

**3. EMG**

- a. Músculos tibiales anteriores
- b. Músculos pedios

## **II. NEUROPATÍA AUTONÓMICA**

### **A. Variación R-R**

**1. Con la respiración**

- El paciente en decúbito supino
- Frecuencia de respiración: 5-6 minuto
- Monitorización del ECG
- R-R inspiración/R-R espiración  $> 1.17$
- Diferencia latidos/minuto inspiración-espiración:
  - Normal  $> 15$
  - Anormal  $< 10$

**2. Con la bipedestación**

- Tras la bipedestación se mide el intervalo R-R de los latidos 15 y 30
- $30:15 > 1.03$  (normal)

**3. Con la maniobra de Valsalva**

- Espiración forzada en boquilla de manómetro para subir a 40 mm durante 15 segundos

- Monitorización del ECG (durante y después)
- R-R más largo/R-R más corto > 1.2 (normal)

## **B. Variación de la tensión arterial**

### **1. Sistólica con la bipedestación**

- Medición en decúbito supino
- Medición 2 minutos tras bipedestación
- Caída normal < 10 mm Hg
- Caída borderline entre 10 y 29 mm Hg
- Caída patológica > 30 mm Hg

### **2. Diastólica con la contracción isométrica**

- Prensión máxima sobre un dinamómetro
- Prensión del 30% de la máxima durante 5 minutos
- Normal: TAS > 16 mm en el brazo contralateral

## ESTUDIOS ANALÍTICOS

- Hemograma y bioquímica general, incluidas determinaciones de hormonas tiroideas y niveles de vitamina B12 y ácido fólico.
- Hemoglobina A1C
- Estudio inmunológico

## OTROS ESTUDIOS

- *Eco-doppler de extremidades inferiores*
- *Biopsia cutánea*  
En un grupo de 15 pacientes (previo consentimiento informado)