

Plasticidad y Restauración Neurológica

Volumen
Volume 4

Número
Number 1-2

Enero-Diciembre
January-December 2005

Artículo:

Guía clínica “Neuropatía Diabética” para médicos

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Asociación Internacional en Pro de la Plasticidad Cerebral, A.C.

**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](#)



medigraphic.com



Guía clínica “Neuropatía Diabética” para médicos

Francisco Aguilar-Rebolledo*

* Neurólogo Investigador Clínico. Centro Integral de Medicina Avanzada CIMA, A.C. Departamento de Neurobiología, Unidad de Investigación Biomédica. Universidad de Xalapa A.C. Xalapa, Veracruz. México.

Solicitud de sobretiros:
Dr. Francisco Aguilar Rebolledo
Domingo Alvarado No. 18
Colonia Unidad Veracruzana
C.P 91000
Tel. 01 (228) 817 7668
E-mail: fran_aguilar_invest@yahoo.com.mx
fran_aguilar_neurol@yahoo.com.mx
Xalapa, Veracruz, México.

Plast & Rest Neurol
2005;4 (1-2): 35-37

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es uno de los problemas de salud con mayor prevalencia en el mundo, cuya incidencia se espera crezca en las próximas décadas.⁽¹⁾ Esta enfermedad causa una alta morbilidad y mortalidad a través de las complicaciones micro y macrovasculares, incluyendo la neuropatía diabética.⁽²⁾ Este problema, es un trastorno demostrable, evidente o subclínico, que ocurre en el marco de esta enfermedad sin otra causa de neuropatía periférica.⁽³⁾ La ND es la complicación sintomática más común de la DM; incluye un grupo de síndromes clínicos con manifestaciones que involucran tanto a nervios periféricos, somáticos y autonómicos. Si bien el primer informe de signos de neuropatía en pacientes diabéticos se publicó en 1798, la primera implicación de una relación causal entre diabetes y daño en nervios periféricos se describió hasta 1864.^(2,3) Se estima que la prevalencia e incidencia de la neuropatía clínicamente significativa es cercana al 60%. Sin embargo, se pueden demostrar alteraciones electrofisiológicas en casi 100% de los diabéticos, aunque en muchos de estos pacientes la neuropatía es subclínica. Una variable adicional es la ausencia de reflejo en tobillos y una disminución relativamente discreta de sensación vibratoria que se encuentran por lo general en personas de edad avanzada sin diabetes.

El síndrome neuropático más común en la ND es la polineuropatía simétrica distal, que se estima que afecta a 17 millones de personas en Estados Unidos y Europa. Esta polineuropatía es causante de una gran morbilidad entre los pacientes diabéticos, con implicaciones directas e indirectas sobre las

personas y la sociedad. La ND ocurre más frecuentemente en diabéticos tipo 2. Su prevalencia se incrementa con los años de padecer la enfermedad.⁽⁴⁾ Existe evidencia de que la hiperglucemia crónica y las alteraciones metabólicas relacionadas intervienen en la patogenia de las anomalías en la fibra nerviosa y en la microvasculatura que causan la neuropatía. Por otro lado, existe evidencia de que el control estricto de la glucemia puede mejorar o prevenir la ND.^(5,6)

Desde el punto de vista patológico la afectación a la fibra nerviosa se distingue por degeneración progresiva e impedimento regenerativo de las fibras nerviosas periféricas y pérdida progresiva y muerte de las fibras nerviosas más largas que inervan las extremidades distales. Estos cambios están vinculados con el deterioro de la función nerviosa con disfunción sensorial de las extremidades y dolor. En cuanto al aspecto cualitativo, tales alteraciones tienen cierta semejanza con las que ocurren durante el proceso natural de envejecimiento. La mayor prevalencia de neuropatía está relacionada con la diabetes de larga duración, pobre control de los niveles de glucemia, edad avanzada, nefropatía, hipertensión arterial, sexo masculino y estatura alta. Se tiene evidencia de que la prevalencia de neuropatía clínica aumenta con la duración de la diabetes en forma lineal, desde 7.5% en el momento del diagnóstico hasta 50% después de 25 años de enfermedad.⁽⁷⁾ En pacientes diabéticos tipo 1 disminuye la velocidad de conducción nerviosa (VCN) en 8% al momento del diagnóstico, 27% en dos a cinco años de enfermedad y 48% cuando la afección tiene más de cinco años. La ND autonómica también es importante; se estima que 50% de los hombres diabéticos desarrolla impotencia después de 15 años de padecer

la enfermedad y que de un 60 a 70% de los pacientes con diabetes de más de 20 años de evolución se encuentran síntomas de alteración autonómica.⁽⁸⁾

Teorías patogénicas

Los mecanismos patogénicos causantes de la ND no se han comprendido del todo. Se han tratado de interpretar los datos clínicos y los epidemiológicos y su relación con la génesis de este trastorno. La patogenia de esta enfermedad; se acepta que es consecuencia de diversos factores etiopatogénicos y fisiopatológicos, por lo que se han postulado diversas teorías que pretenden explicar las causas más probables de las lesiones nerviosas.⁽⁸⁻¹²⁾

Las teorías patogénicas más estudiadas son:

1. Hipótesis de la célula de Schwann. Acúmulo de sorbitol en las células nerviosas.
2. Hipótesis axonal. Disminución en el mio-inositol libre en el nervio y menor actividad de la ATPasa o adenosintrifosfatasa de sodio-potasio en el nervio.
3. Mayor glucosilación no enzimática en el nervio periférico.
4. Isquemia-hipoxia del nervio.
5. Factores neurotróficos.
6. Prostaglandinas.

Hipótesis de la célula de Schwann. Acúmulo de sorbitol en las células nerviosas

Las observaciones iniciales que relacionaron la hiperglucemia con un metabolismo alterado del mioinositol y alteraciones de la conducción nerviosa en la diabetes experimental fueron publicadas en 1976.⁽⁹⁾ En ese entonces se sabía muy poco del papel del mioinositol en el metabolismo intracelular y el retraso de la conducción nerviosa se atribuía a la degeneración de las fibras nerviosas más que a un trastorno metabólico potencialmente reversible. En los siguientes años el mioinositol y sus metabolitos fosfolípidicos han surgido como elementos claves en la regulación intracelular y las alteraciones de los mismos que, aunadas a alteraciones del sorbitol, son factores contribuyentes en varias complicaciones de la diabetes y representan los puntos primarios para la intervención terapéutica.

Hipótesis axonal. Disminución en el mio-inositol libre en el nervio y menor actividad de la ATPasa o adenosintrifosfatasa de sodio-potasio en el nervio

Se ha encontrado que los niveles elevados de glucosa propician un aumento de la expresión génica de la enzima aldosa reductasa, la cual activa la vía del poliol y conduce a una acumulación intracelular de sorbitol y fructosa. La acumulación de sorbitol se relaciona con una reducción recíproca de mioinositol intracelular; con los efectos adversos que esto produce.

El mioinositol es un constituyente de la dieta que también puede ser sintetizado a partir de glucosa. La sensibilidad al

agotamiento de mioinositol en presencia de hiperglucemia caracteriza, y en parte éste se difunde, a los tejidos que son susceptibles de presentar complicaciones crónicas de la diabetes. La similitud estructural entre mioinositol y glucosa puede explicar el agotamiento tisular selectivo de mioinositol que acompaña a la hiperglucemia, la cual interfiere con su transporte en el intestino, riñón y nervio periférico. También se ha observado que la ATP-asa de sodio-potasio es punto de unión entre el metabolismo tisular alterado y los cambios en la conducción nerviosa en la DM. Se ha encontrado que la concentración de mioinositol modula la actividad de la ATP-asa de Na-K mediante «segundos mensajeros», como la proteína cinasa C.^(9,10)

En estudios experimentales se encontró que la alteración de la actividad de la ATP-asa de sodio-potasio da lugar a una acumulación localizada de sodio a nivel del nodo de Ranvier, lo cual bloquea selectivamente la despolarización nodal en las fibras nerviosas y esto a su vez disminuye la velocidad de conducción.

Mayor glucosilación no enzimática en el nervio periférico

En forma semejante al proceso que da como resultado la hemoglobina glucosilada se ha propuesto que la hiperglucemia produce glucosilación de la mielina de los nervios y como consecuencia aumento en su recambio y desmielinización.

Se ha demostrado que el aumento de los productos terminales de glucosilación modifican las proteínas intracelulares y es posible que causen inflamación y daño en el nervio periférico y en consecuencia, disminución de la velocidad de conducción.⁽¹¹⁾

Esta «inflamación con edema localizado» en los nodos de Ranvier contribuye al desarrollo de la lesión característica, que es la «rotura de la unión axoglial», lesión precursora de la desmielinización paranodal. Aumento de la glucosilación de proteínas, inhibición competitiva de la captación del mioinositol dependiente de la actividad de la bomba sodio, potasio, disminución del mioinositol en la célula nerviosa, depresión del metabolismo de fosfolípidos, isquemia endoneural y deterioro funcional y estructural del nervio^(10,11) (Figura 1).

Isquemia-hipoxia del nervio

Desde 1929 se sugirió que la arteriosclerosis de los *vasa nervorum* jugaban un papel importante en la patogenia de la ND y en 1950 se propuso que la microangiopatía de la diabetes era la causante de la neuropatía.⁽¹²⁾

Este concepto tuvo su apoyo en estudios histológicos que mostraban engrosamiento, hialinización y acumulación de material PAS-positivo en las paredes de los vasos, con disminución de la luz, o bien obstrucción parcial o completa. Sin embargo, en estudios subsecuentes no se encontró relación entre estos cambios y la incidencia o gravedad de la polineuropatía diabética. No obstante, la función relativa de la isquemia es todavía tema de debate y algunos autores sostienen que la isquemia juega un papel primario y que los cambios metabóli-

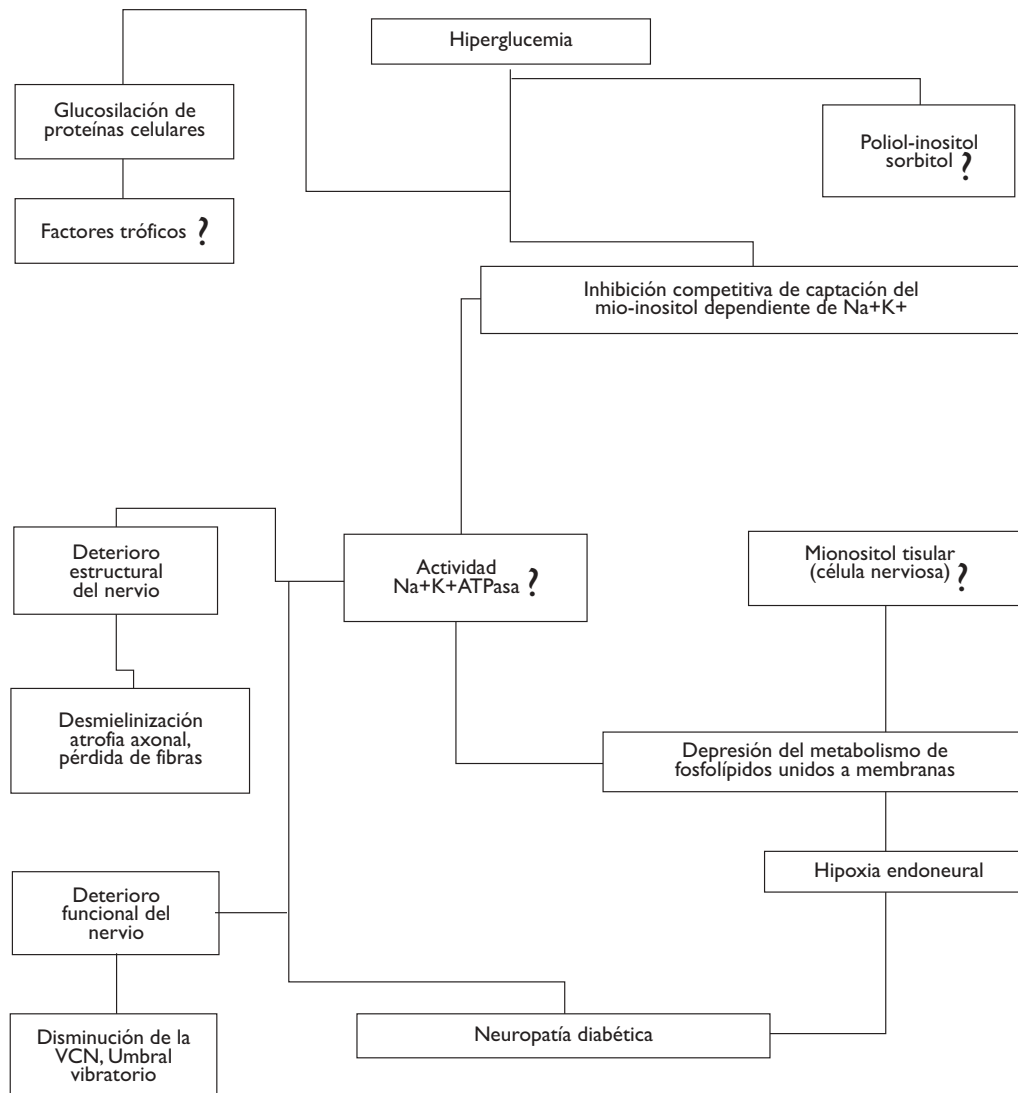


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos ligados entre hiperglicemia y neuropatía.

cos podrían ser secundarios. La evidencia que favorece a la isquemia como factor patogénico incluye la reducción de un compuesto (creatina-fosfato) a nivel endoneural, que es un indicador bioquímico de hipoxia, de disminución de la tensión neural de oxígeno y de reducción del flujo sanguíneo.⁽¹³⁾

Factores neurotróficos

El conocimiento de este factor data desde 1948, al descubrir que en el sarcoma de las glándulas salivales del ratón se liberaba un material que promovía el crecimiento y metabolismo de las neuronas de los ganglios sensoriales y simpáticos en el embrión de pollo; el factor de desarrollo nervioso (FDN) ejerce su máxima acción durante la etapa de crecimiento dendrítico y axonal. También se ha descubierto que desempeña un papel esencial en la supervivencia de neuronas de los ganglios espinales, entre estos factores pueden mencionarse:⁽¹³⁻¹⁶⁾

- a) factores de crecimiento neural, que se han encontrado disminuidos en pacientes diabéticos;

- b) factores mecánicos, ya que se ha sugerido que una susceptibilidad anormal tanto a compresión interna como externa es responsable de la mayor incidencia de neuropatías por atrapamiento en estos pacientes;
- c) estrés
- d) autoinmunidad, puesto que se ha demostrado la presencia de infiltrado inflamatorio en biopsias de nervios y se ha sugerido que la glucosilación induce aumento de la –reacción inmunológica– de las proteínas neurales, que puede contribuir al proceso neuropático.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas (PG) son sustancias fisiológicas que ejercen diversas acciones farmacológicas y biológicas importantes, entre éstas; efectos antiplaquetarios, vasodilatadores y reguladores de las concentraciones de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) en los tejidos.

Las PG ejercen efectos significativos sobre fibras nerviosas y vasos sanguíneos en el sistema nervioso. El bloqueo

de la síntesis de PG-E reduce la amplitud del potencial de acción del nervio.⁽¹⁷⁾

Se acepta que la síntesis y metabolismo de las PG pueden modificarse de varias maneras en respuesta a la hiperglucemia y sus efectos metabólicos relacionados. En el nervio diabético el metabolismo de las prostaglandinas está sujeto a efectos isquémicos.

Anatomía patológica

En modelos experimentales, en los que la enfermedad se presenta espontáneamente, la primera alteración es el engrosamiento de las zonas nodales y paranodales y la desaparición de la unión axoglial, lo cual se correlaciona con una disminución de la VCN; esto es consecuencia de un aumento del contenido de sodio de la zona por alteración funcional de la bomba de Na-K-A TP-asa.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Además, ocurren otros cambios que se distinguen por la degeneración y atrofia axonal. Esta atrofia se presenta en los animales con rasgos de degeneración walleriana, con lesiones más importantes en los extremos distales del axón.

En humanos se han encontrado lesiones en el sistema nervioso periférico y en el sistema nervioso autónomo. Los cambios estructurales se aprecian en las células de Schwann, en las células perineurales, en los axones y en los elementos vasculares endoneurales. Todas pueden participar en la producción de la ND, especialmente en su forma clínica más común, la polineuropatía distal y simétrica.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Las alteraciones más típicas son atrofia de las fibras largas y cortas de los axones mielinizados con evidencia de degeneración walleriana, desmielinización segmentaria, fragmentación axonal, proliferación del tejido conectivo endoneural, así como engrosamiento y duplicación de la membrana basal de los capilares del endoneuro y perineuro.

La distribución topográfica de los signos y síntomas de la polineuropatía simétrica y distal permite suponer que se trata de una lesión producida por una axonopatía primaria con compromiso preferente de los axones mielinizados. Las lesiones más frecuentes en el humano:⁽¹²⁾

- Alteración de los nodos de Ranvier,
- Pérdida o atrofia de fibras mielinizadas,
- Alteraciones microvasculares,
- Desmielinización segmentaria
- Lesiones del sistema nervioso autónomo.

Las lesiones del nodo de Ranvier son más características en los diabéticos dependientes de insulina, en los que se demuestra con más frecuencia la desmielinización y el engrosamiento nodal que la atrofia axonal, la cual es más común en los diabéticos no dependientes de insulina.⁽¹³⁾

La atrofia axonal no es un trastorno estático pero implica la degeneración del axón, empezando en el extremo más distal y progresando de manera proximal. También se presentan cambios degenerativos similares en la parte distal del axón.

CLASIFICACIÓN

La clasificación más práctica tiene sustento anatómico; con base en ella las lesiones se agrupan de acuerdo con el sitio de afección: Radiculopatía, mononeuropatía simple o múltiple, polineuropatía, neuropatía autonómica y amiotrofia (Figura 2).

De manera alternativa, las neuropatías en pacientes diabéticos pueden ser consideradas según sea el tipo de *mala* orientación de filamentos y de acuerdo al involucramiento simétrico o asimétrico de las raíces nerviosas y en consecuencia de las manifestaciones clínicas.

Signos y síntomas

Puede originar diversos síndromes, atribuibles cada uno de ellos a la interacción de diversos factores etiológicos y patogénicos. La ND puede afectar el sistema nervioso periférico somático a diferentes niveles, dando lugar a:

Radiculopatía (raíz nerviosa).

Mononeuropatía (nervio espinal o nervio craneal).

Polineuropatía (terminales nerviosas).

Actualmente se observa la tendencia a agruparlas en varios síndromes.

Polineuropatía bilateral simétrica periférica

Es la forma de neuropatía más frecuentemente encontrada; algunos especialistas han intentado dividirla en formas predominantemente motoras o sensoriales, pero lo cierto es que las formas mixtas son las más comunes. El mayor o menor compromiso de las fibras nerviosas cortas o largas también puede generar distintas características clínicas.

Cuando existe un predominio de lesión de fibras cortas, las alteraciones más frecuentes son dolor y parestesias, junto con alteraciones tempranas del umbral térmico. En cambio, cuando el predominio es de las fibras largas, los síntomas más imponentes son disminución o pérdida de los reflejos osteotendinosos y de los umbrales dolorosos y vibratorios.

Polineuropatía simétrica distal sensitiva

Las manifestaciones sensitivas son las predominantes, y en la mayoría de los casos los síntomas son leves o nulos y la presencia de neuropatía se detecta al momento del examen físico.

En etapas tempranas revela inhibición o pérdida de reflejos en tobillos, alteración de la sensación vibratoria y pérdida simétrica distal de sensación cutánea, incluyendo temperatura, tacto fino y dolor.

Por lo regular el déficit se restringe a las piernas. En casos más avanzados puede haber, además, pérdida de los reflejos rotulianos y alteración de la vibración, posición de articulaciones, sensación de dolor profundo en las piernas y pies y, ocasionalmente, en los antebrazos y manos.⁽¹⁸⁾

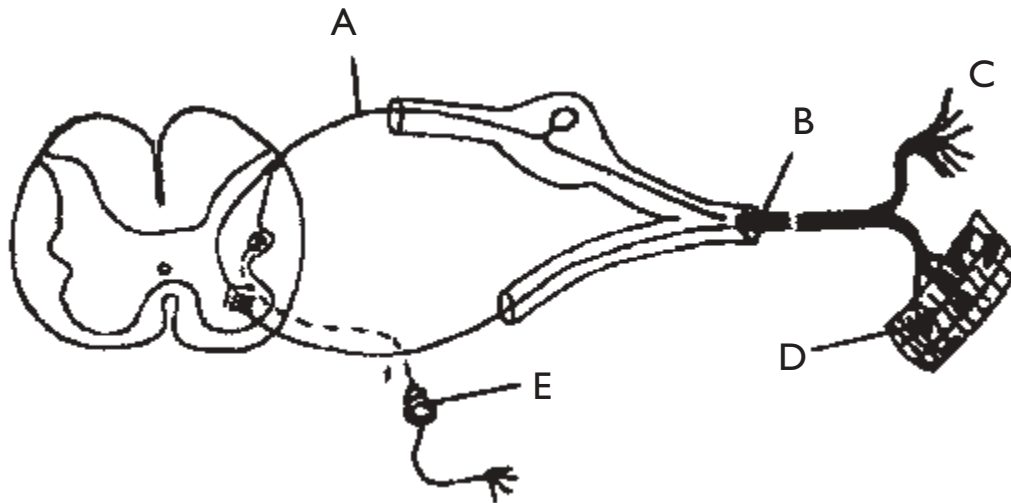


Figura 2. Clasificación anatómica, etiológica y clínica (Modificada por Aguilar¹⁴).

	Estructura	Trastorno	Etiología	Signos y Síntomas
A	Raíz del nervio	Radiiculopatía	Vascular metabólica	Dolor y pérdida sensorial en la distribución de un dermatoma
B	Nervio craneal o nervio espinal mixto	Mononeuropatía	Vascular	Dolor, debilidad, cambio en los reflejo, pérdida sensorial en la distribución del nervio espinal mixto o del nervio craneal
C	Terminales nerviosas	Polineuropatía	Metabólica	Pérdida de la sensibilidad, en guante y calcetín; debilidad periférica leve o ausencia de los reflejos
D	Nervio terminal y músculo	Amiotrofia	Metabólica	Dolor del músculo, debilidad proximal de extremidades
E	Ganglio simpático	Neuropatía autonómica	Vascular	Hipotensión postural, anhidrosis inmunológica impotencia, gastropatía y atonía vesical

El inicio suele ser insidioso con parestesias y dolor. El dolor es el síntoma más relevante y presenta diversas características. Al inicio se ubica en los extremos distales de los miembros inferiores y afecta un área en forma de calcetín en las extremidades inferiores y guantes en las extremidades superiores.

El dolor es descrito como de carácter quemante, urente o fulgurante, profundo, con exacerbaciones frecuentes durante el reposo. Menos a menudo el dolor es difuso, acompañado de calambres y parestesias. En las formas más dolorosas se presenta un aumento de la sensibilidad de la piel en la zona afectada que hace intolerable el roce de la ropa o las sábanas.

La polineuropatía sensorial simétrica grave rara vez suele acompañarse por pérdida global de todas las modalidades sensoriales cutáneas en las extremidades inferiores y a veces también las superiores. Los reflejos osteotendinosos invariablemente están ausentes y la pérdida propioceptiva progresa a una ataxia sensorial con un signo de Romberg positivo. La pérdida de la sensación al dolor y temperatura resulta en úlceras penetrantes, indoloras y

tróficas en los pies. La pérdida de posición articular y sensación de dolor profundo pueden ocasionar artropatía neuropática (lo que se denomina articulación de Charcot), que afecta principalmente a las articulaciones del tarso y metatarso⁽¹⁹⁾ (Figura 4).

Tipos clínicos más frecuentes

Polineuropatía bilateral simétrica mixta (sensorial-motora)

Existen grados variables de síntomas y signos sensoriales combinados con debilidad y desgaste de los músculos pequeños de los pies y ocasionalmente de los tobillos y la parte más baja de las piernas. Este desgaste y debilidad es por lo regular asintomático. Polineuropatía bilateral simétrica de predominio motor.

Rara vez la afección periférica simétrica motora es la característica más prominente de la polineuropatía periférica. Estos pacientes tienen debilidad y desgaste de los músculos pequeños de los pies y manos y algunas veces de las

piernas y antebrazos. La pérdida sensorial frecuentemente está presente. La atrofia del primer músculo interóseo dorsal de la mano puede ser prominente. La afección del pie produce la deformidad típica en pie de martillo que resulta de la debilidad de los músculos intrínsecos y sin acción opuesta de los dorsiflexores largos.^(9,20)

Neuropatía motora proximal (simétrica o asimétrica)

Clásicamente se refiere un síndrome caracterizado por debilidad asimétrica y atrofia muscular proximal en las

extremidades inferiores, dolor asimétrico en muslos y ausencia de reflejos rotulianos, sin pérdida objetiva de la sensibilidad. La debilidad es marcada en los músculos iliopsoas, cuádriceps y aductores, pero sin afectar los músculos extensores de la cadera y tendones de la rodilla. La disminución de la sensibilidad distal es común y se observa pérdida grave de peso. Puede haber dolor intenso concomitante, por lo general en la parte anterior de los muslos, en la distribución del nervio femoral, y una hipersensibilidad marcada de los muslos aunque en algunos casos el dolor puede ser mínimo o no estar presente.

Cuadro I. Clasificación actual de la ND de acuerdo a la afectación clínica
Simétrica
Polineuropatía sensitiva primaria • Afecta fibras largas principalmente • Mixta (a menudo dolorosa) • Afecta fibras pequeñas principalmente (a menudo dolorosa) Neuropatía autonómica Neuropatía motora proximal de evolución crónica (a menudo dolorosa, estable, la recuperación es parcial o completa)
Asimétrica
Neuropatía motora proximal de afección rápida. (A menudo dolorosa, estable, la recuperación es parcial o completa) Mononeuropatía craneal. (Estable, la recuperación es parcial o completa) Neuropatía troncal. (A menudo dolorosa, estable, la recuperación es parcial o completa) Neuropatía de atrapamiento en las extremidades

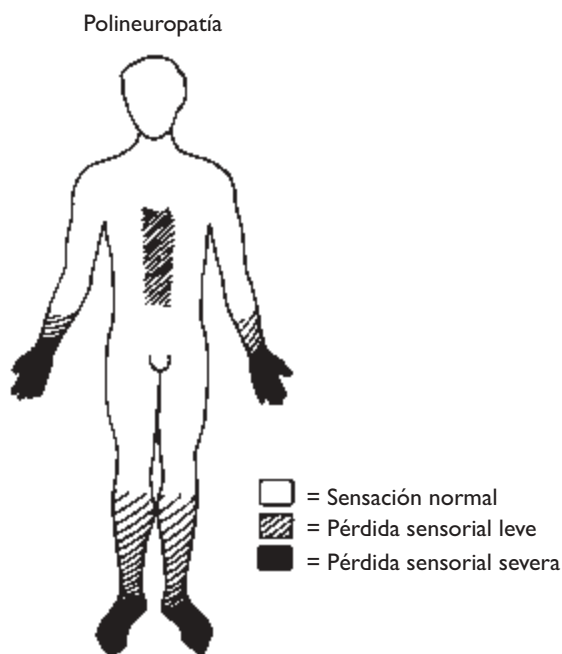


Figura 3. Polineuropatía sensitiva simétrica distal. Obsérvese que existe pérdida sensorial leve y moderada en las regiones esternales y en las extremidades.



Figura 4. La pérdida de la sensibilidad y la posición articular ocasionan la articulación de Charcot y en consecuencia úlceras penetrantes.

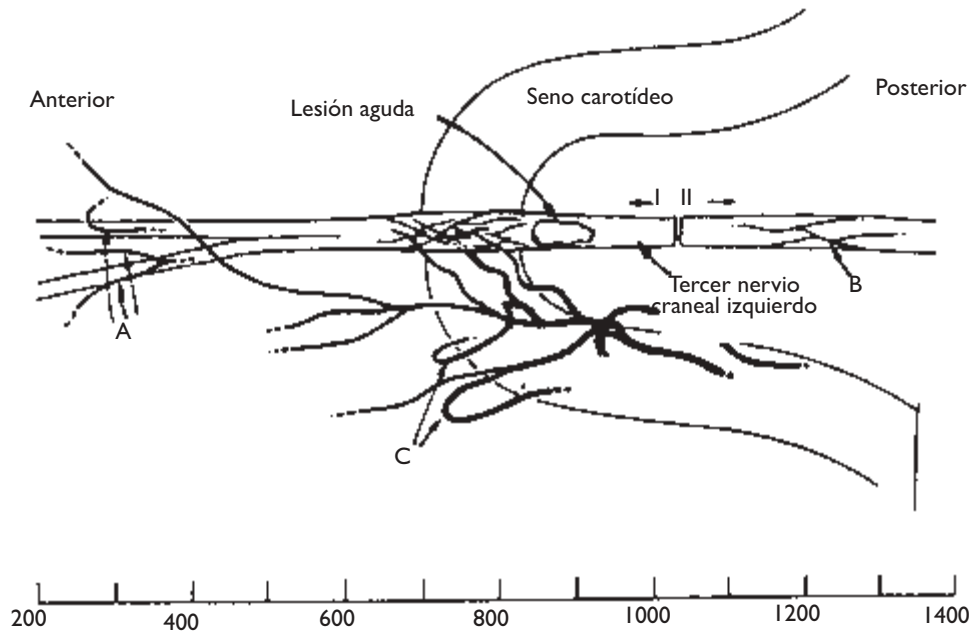


Figura 4. Dibujo esquemático del tercer nervio craneal y su riego vascular. Las tres ramas arteriales que irrigan al nervio son:

- Vasos recurrentes de la arteria oftálmica
- Ramas posteriores del polígono de Willis
- Tronco meningohipofisario

La lesión aguda se presenta en la porción medio caverosa del nervio y puede situarse en una zona de estasis entre el territorio del tronco meningohipofisario y la región irrigada por las ramas posteriores del círculo de Willis.

Mononeuropatía múltiple

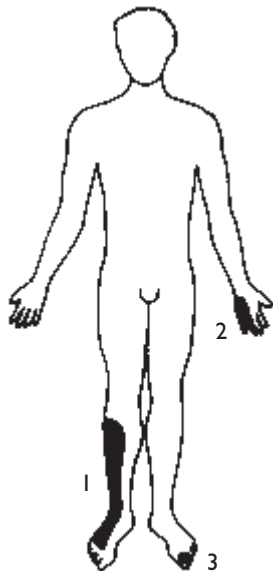


Figura 5. Ejemplo de neuropatía que muestra tres lesiones nerviosas individuales

1. Refleja la pérdida sensorial en la distribución del nervio peroneo superficial
2. La distribución del nervio cubital
3. La distribución de nervio peroneo profundo

Mononeuropatía

Nervios craneales

Las parálisis de nervios craneales, únicos o múltiples, ocurren con frecuencia en la población diabética. Los nervios oculomotores se afectan más a menudo, en especial el nervio motor ocular común (Figura 4) y menos frecuentemente el nervio abductor; con parálisis de los músculos oculares extrínsecos.⁽¹⁹⁾

El nervio troclear rara vez se afecta de manera aislada, pero puede lesionarse en combinación con los pares tercero y sexto. De manera característica las parálisis oculomotoras respetan la pupila.

El desarrollo es agudo. Aproximadamente un 50% de los pacientes padece dolor ocular, que puede ser intenso. Es frecuente que por algunos días el dolor preceda a la parálisis. La afección de varios de los nervios craneales es rara aunque puede observarse de manera aislada o en combinación, de los cuales el nervio facial es el más afectado.⁽²⁰⁾

Las mononeuropatías craneal o de otros nervios periféricos aparecen predominantemente en pacientes mayores de 50 años, por lo general en ausencia de otra evidencia de neuropatía.

El curso más benigno en la mayoría de las ND, con un inicio agudo seguido de recuperación en las siguientes 6 a 12 semanas. La recuperación es por lo regular completa; las recuperaciones incompletas de la parálisis del tercer par se atribuyen a lesiones más graves.

Nervios periféricos

Los nervios periféricos más habitualmente afectados son el cubital, mediano, radial, femoral, cutáneo lateral del muslo y los peroneos. Los nervios ciáticos y obturador se afectan con menos frecuencia.

Las manifestaciones clínicas dependen del nervio o nervios afectados. En los casos donde involucran nervios motores y sensitivos los principales signos son debilidad muscular y desgaste con pérdida sensorial menos marcada.

El inicio es agudo y se relaciona con dolor. Existe una tendencia a la afección de los nervios de una extremidad y después de cierto tiempo de los de la otra.^(18,19) La ocurrencia de estas neuropatías es también más frecuente en diabéticos de edad avanzada y se observa recuperación pero no suele ser completa ni satisfactoria. En casos de neuropatía femoral los rasgos clínicos son similares a la neuropatía motora proximal pero con una diferencia importante: alteración de la sensación de la cara anterior del muslo.

Polirradiculopatía abdominal

Se presenta en pacientes diabéticos de edad media o avanzada con igual distribución por sexos. El inicio puede ser gradual, en tres a seis meses, pero lo más frecuente es que sea agudo con desarrollo de dolor abdominal o torácico (o ambos) y en tórax posterior, que por lo general es de carácter punzante, constante y profundo, que sigue una distribución costal.

Los dolores abdominales son quemantes y pueden ser intensos. La exacerbación nocturna es común; la pérdida de peso moderada es una característica que, junto con la anorexia, puede sugerir malignidad.

La afección del octavo y noveno nervios torácicos puede simular enfermedad de la vesícula biliar; el quinto y sexto izquierdos, enfermedad coronaria y del octavo al decimosegundo bilateral, enfermedad intraabdominal y pélvica.

Además pueden estar presentes la disminución de la sensación cutánea, que suele ser leve y variable, atrofia de los músculos abdominales anteriores y ausencia de los reflejos de la pared abdominal. Por lo general la afección es unilateral con la participación de varias raíces torácicas contiguas.⁽²¹⁾

El curso dura aproximadamente un año y el pronóstico para la recuperación completa es excelente.

Neuropatía autonómica

La DM es la causa más común de neuropatía autonómica y se reconoce una gran variedad de manifestaciones clínicas de acuerdo a la afectación del sistema nervioso autonómico simpático o parasimpático (Figura 6) (Cuadro II).

Abarca trastornos de la función motora y sensorial y de reflejos a nivel cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario, cambios en la sudación, termorregulación, endocrinos

diversos y, probablemente, del control; autonómico de la función respiratoria.⁽²²⁾

Diagnóstico diferencial

No existen rasgos específicos que permitan distinguir una polineuropatía simétrica debida a diabetes de otras causas comunes de polineuropatía periférica, que deben ser excluidas de otras condiciones menos comunes que pueden simular ND entre éstas incluyen:⁽²³⁾

- Siringomielia,
- Síndrome de Guillain-Barré,
- Neuritis inflamatoria aguda,
- Neuromiopatía hipoglucémica,
- Herniación de disco intervertebral,
- Causas ortopédicas,
- Miopatías.

Otras a considerar son:

Trastornos pupilares y de glándulas lagrimales,
Alteraciones de la reninas primarias,
Miopatía, metabólicas,
Tirotoxicosis,
Mixedema,
Estados hipocalcémicos e hipercalcémicos,
Síndrome de Cushing.

La presencia de otras anomalías, como amiotrofia, radiculopatía abdominal, neuropatía autonómica o síndromes de mononeuritis, o neuropatías por atrapamiento hacen más probable el diagnóstico de ND.

En un paciente con neuropatía y diabetes, junto con alcoholismo, falla renal y otras causas de neuropatía periférica

Cuadro II. Síndromes clínicos debidos a la neuropatía diabética autonómica

Pupilar	Miosis, mala adaptación a la oscuridad
Cardiovascular	Taquicardia en reposo bradicardia, intolerancia al esfuerzo, frecuencia cardíaca fija a pesar del esfuerzo, cambios posturales, respiración o inmersión en agua. Mareos o hipotensión postural, síncope, infarto del miocardio, muerte súbita.
Gastrointestinal	Disfagia baja, reflujo gastroesofágico, gastropeca del diabético (saciedad temprana, plenitud postprandial, dolor abdominal, vómitos, chapoteo gástrico, dilatación gástrica visible, hipoglucemia postprandial, con hiperglucemia tardía), estreñimiento, diarrea acuosa abundante con o sin esteatorrea, incontinencia fecal.
Genitourinaria	Vejiga neurógena (retención urinaria dolorosa, globo vesical, micción por rebosamiento, infecciones urinarias repetidas con orina residual) eyaculación retrógrada, impotencia parcial, resequeidad vaginal y disparemia
Sudomotor	Sudación gestatoria (diaforesis de la cara o mitad superior del cuerpo durante la ingestión de alimentos), anhidrosis distal
Insensibilidad a la hipoglucemia	Ausencia de síntomas adrenérgicos con hipoglucemias, pero con persistencia sintomática de neuroglucopenia. Disminución concomitante de la respuesta hormonal a la hipoglucemia

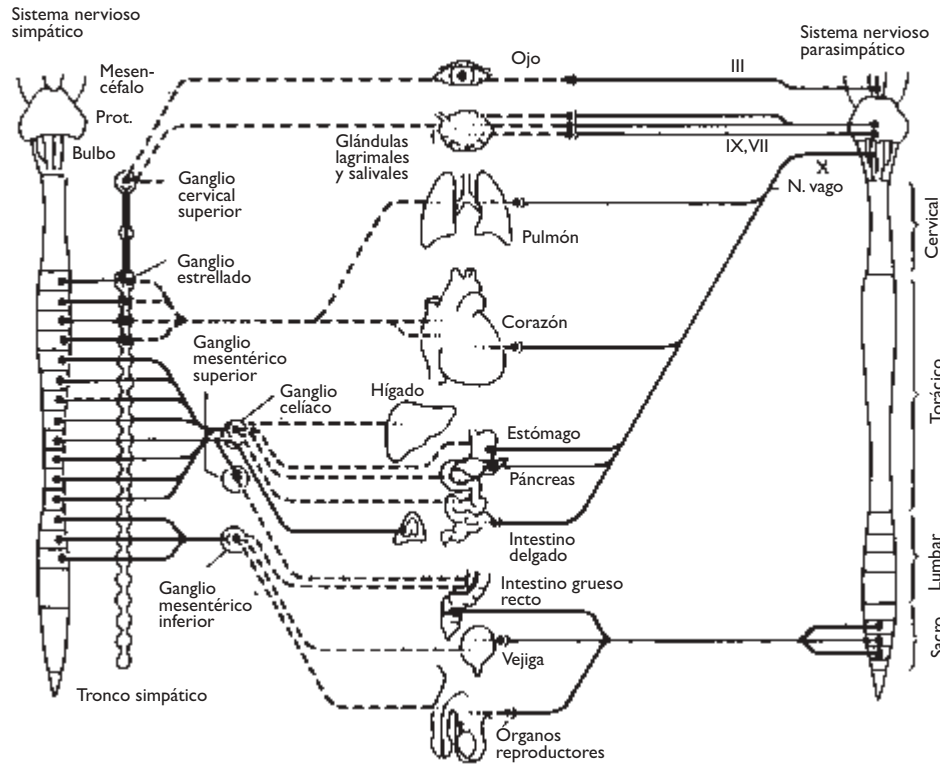


Figura 6. Sistema nervioso autonómico, simpático y parasimpático.

ca, puede ser difícil de determinar la contribución relativa de cada una.

Procedimientos diagnósticos

- Valoración clínica de los signos y los síntomas.
- Medición electrofisiológicas.
- Velocidad de conducción nerviosa.
- Electromiografía convencional.
- Electromiografía de fibra única.
- Reflejo H.
- Latencia de la onda F.
- Potenciales evocados.
- Pruebas especiales de la función autonómica.
- Medición del umbral de la sensibilidad vibratoria.
- Medición del umbral de la sensibilidad térmica.
- Biopsia de piel (fibras nerviosas epidérmicas).

Tratamiento

Debido a la gran variedad de factores causales y contribuyentes en la patogenia de la ND, no existe un tratamiento único satisfactorio para ninguno de los síndromes neuropáticos. Se han desarrollado tratamientos dirigidos a las polineuropatías simétricas sensoriomotoras; las asimétricas y focales son autolimitadas o, bien, no responden a ninguna modalidad terapéutica. Ahora se sabe que el tratamiento efectivo y temprano de la hiperglucemia es la vía importante para retrasar la progresión de neuropatía dolorosa, la cual tiene varias características (Cuadros III A y B).

Control de la glucemia

El control de los niveles de glucosa es la parte fundamental del esquema terapéutico y, por sí solo, puede evitar la evolución de la neuropatía y de sus manifestaciones clínicas.⁽²⁴⁾

Farmacológico

Inhibidores de la aldosa reductasa

Hasta el momento sólo los inhibidores de la aldosa reductasa parecen tener un efecto benéfico. De ellos, el sorbinil y el tolrestat son los más ampliamente estudiados.

Estos fármacos tienen la propiedad de mejorar las lesiones neuropatológicas, reducir el contenido de sorbitol y aumentar el porcentaje de fibras mielínicas regeneradas en pacientes con polineuropatía periférica simétrica.

También mejoran la conducción nerviosa, la percepción sensorial y la fuerza muscular, y alivian el dolor; sin embargo, sus efectos declinan una vez suspendida su administración. Además, no todos los estudios controlados confirman estos efectos benéficos. La dosis más comúnmente empleada de sorbinil es de 250 mg al día.

En el caso del tolrestat su efecto parece más notable en casos de neuropatía periférica sintomática y las dosis empleadas son de 50, 100 ó 200 mg una vez al día, o de 100 dos veces al día.⁽²⁴⁾

Bajo estos esquemas de administración dichos fármacos previenen el desarrollo de varias de las complicaciones de

Cuadro III. A. Características clínicas del dolor neuropático. B. Los mecanismos del dolor neuropático periférico y central				
A. Características clínicas del dolor neuropático		B. Los mecanismos del dolor neuropático periférico son:		Los mecanismos del dolor neuropático centrales son:
Positivos	Dolor espontáneo	Quemante Urente Tipo toque eléctrico	Descargas espontáneas y ectópicas. Transmisión efáptica	Sensibilización central segmentaria. Reorganización de los campos receptivos espinales
	Dolor evocado Alteraciones sensoriales	Alodinia Hiperalgnesia Disestesias Parestesias	Alteraciones de la expresión de los canales iónicos "Sprouting" o brotes de las neuronas afectantes primarias	Cambios en los mecanismos modulares descendentes
Negativos	Hipoalgnesia Anestesia		"Sprouting" o brotes de las neuronas simpáticas del ganglio de la raíz dorsal Sensibilización de los nociceptores	

Cuadro IV. Opciones terapéuticas para el manejo del dolor neuropático	
Analgésicos Adyuvantes	1. Anticonvulsiantes 2. Antidepresivos 3. Bloqueantes NMDA • Keratina • <i>Dextrometorfano</i>
Analgésicos opioides	• <i>Morfina</i> • Tramadol
Analgésicos tópicos	<i>Capsaicina</i> • Lidocaína tópica
Anestésicos locales	• <i>Lidocina</i> • Bupivacaína • Mexiletina
Neuromodulación	• <i>TENS</i> • ECP
Bloques neurolíticos Procedimientos neuroquirúrgicos	• <i>Neurectomía de nervios periféricos</i> • Rizotomía • Cardotomía • Talamotomía • Cingulotomía
Otras terapias	<i>Medicina alternativa, campos electromagnéticos, oxígeno hiperbárico</i>

la diabetes crónica, entre ellas la neuropatía, y logra mejoría sustancial de sus manifestaciones clínicas.

Ácido gammalinolénico

Este ácido graso esencial es precursor de las prostaglandinas. En vista de que los pacientes diabéticos tienen deficiencia para convertir el ácido linolénico de la dieta en ácido gammalinolénico y, posteriormente, en ácido dihomogammalinolénico y ácido araquidónico (dos constituyentes importantes de los fosfolípidos de las membranas neuronales), se ha utilizado este ácido por vía oral en dosis de 480 mg al día, y se ha informado de cierta mejoría de la sintomatología en algunos estudios neurológicos.⁽²⁶⁾

L-acetilcarnitina

En numerosos estudios se ha encontrado que los niveles plasmáticos de la L-carnitina están disminuidos en pacientes diabéticos. El tratamiento con L-acetilcarnitina produce normalización de sus niveles, disminución de la actividad del poliol y mejoría de las alteraciones electrofisiológicas, entre otras.⁽²⁷⁾

Factores de crecimiento

Los factores neurotróficos naturales, como el factor de crecimiento neuronal (FCN), influyen tanto en el desarrollo y crecimiento de las neuronas sensoriales y autonómicas como en el mantenimiento de estas neuronas y en sus procesos axonales en la vida adulta y durante la regeneración.⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

En estudios experimentales la administración de un factor neurotrófico mejora el déficit en la expresión génica neuronal inducidos por diabetes. A nivel clínico algunos

estudios preliminares señalan beneficio en el tratamiento de pacientes con afección de fibras pequeñas.

Ácido lipoico

La capacidad de los antioxidantes para revertir las complicaciones diabéticas es cada vez más reconocida. El ácido lipoico, secuestrador de radicales libres que mejora el flujo sanguíneo a nivel neural, reduce el estrés oxidativo y mejora la conducción nerviosa a nivel distal en la ND experimental; se está utilizado ampliamente en algunos países europeos.⁽²⁸⁾

Capsaicina tópica

La capsicina, que es el principio activo de los chiles picantes, estimula selectivamente las fibras aferentes C de las neuronas no mielinizadas.

Su aplicación tópica repetida depleta de manera reversible los depósitos de sustancia P y posiblemente de otros neurotransmisores en las terminaciones nerviosas sensoriales. Esto reduce o elimina la transmisión dolorosa de los nervios periféricos a los centros nerviosos.

En los pacientes con ND el alivio del dolor es semejante al que se obtiene con amitriptilina. En general, la aplicación tópica de este producto no produce efectos, sistémicos. Localmente produce sensación de ardor y dolor quemante, sobre todo durante la primera semana de tratamiento.⁽²⁹⁾

Tratamiento sintomático

Si bien sólo 10-20% de los pacientes diabéticos sufre dolor en relación con la ND, el alivio de esta manifestación puede ser uno de los problemas más difíciles que enfrentan médico y paciente.

Las diferencias genéticas en las vías del dolor parecen explicar por qué distintos tipos de medicamentos, que inhiben de manera selectiva vías particulares, pueden ser efectivos en algunos pacientes pero en otros no. Además, a todo paciente que padece dolor intenso se le debe informar que en muchos casos se puede presentar a lo largo de varios meses resolución espontánea.

Se pueden utilizar analgésicos simples para casos moderados, pero no son útiles para el dolor intenso y no se recomienda el uso de AINES a largo plazo por una potencial nefrotoxicidad. De los medicamentos que tienen cierta utilidad en la mayoría de los pacientes se pueden mencionar los siguientes³⁰ (Cuadro IV):

Antidepresivos

Se ha observado que la amitriptilina reduce el dolor en pacientes con ND dolorosa u otros síndromes neuropáticos dolorosos, pero el tratamiento generalmente está comprometido por la sedación, retención urinaria o la hipotensión ortostática ocasionadas por este fármaco. Tiene límites amplios de acciones farmacológicas que incluyen inhibición de la recaptura de serotonina y noradrenalina y antagonismo con los receptores colinérgicos muscarínicos, histamínicos H1 y adrenérgicos.

Los fármacos que afectan selectivamente a los sistemas neurotransmisores causantes de la mejoría del dolor pueden ser útiles como sustitutos de la amitriptilina. Su uso está contraindicado en sujetos con bloqueo cardíaco, infarto del miocardio reciente, insuficiencia cardíaca, obstrucción urinaria, hipotensión ortostática y glaucoma de ángulo cerrado.

La dosis inicial de amitriptilina es de 10 a 20 mg al día y se puede incrementar gradualmente, una o dos veces a la semana, hasta lograr el alivio del dolor o hasta que aparezcan los efectos adversos.

Se pueden requerir hasta 100-150 mg al día durante tres a seis semanas para tener a veces una respuesta al control del dolor. El uso de este medicamento está limitado en pacientes con ND porque son más susceptibles a sus efectos adversos, en especial aquéllos con hipotensión ortostática, retención urinaria y estreñimiento.

En estos casos se puede intentar el uso de otros antidepresivos tricíclicos, como la imipramina o nortriptilina que tienen menos efectos colaterales. Si bien la mejoría del dolor es mayor en pacientes deprimidos, también aparece en pacientes que no tienen estado depresivo (Figura 7).

Anticonvulsivos

La eficacia de la carbamacepina está ampliamente demostrada; sin embargo, por su toxicidad potencial su uso se limita a los individuos que no han reaccionado a los antidepresivos tricíclicos. La dosis efectiva es de 100 a 600 mg dos veces al día. También se ha comunicado que el clonacepam es efectivo para dolores lancinantes y puede intentarse en pacientes con dolores de corta duración.⁽³¹⁾

Relajantes musculares

El baclofeno, análogo del ácido gammaaminobutírico (GABA), puede utilizarse para el dolor que se ha exacerbado por espasmo muscular o para dolores paroxísticos. No existen estudios clínicos sistemáticos sobre este fármaco; sin embargo, se ha visto que es benéfico en algunos pacientes. La dosis inicial es de 5 mg dos veces al día con aumento gradual de 5 mg cada 3 a 5 días hasta el alivio del dolor o hasta que surjan efectos secundarios.

Adrenérgicos

La clonidina es un agonista adrenérgico Alfa2 que produce mejoría del dolor neuropático en algunos pacientes, al igual que en la neuralgia postherpética.

La dosis inicial no debe exceder de 75 a 100 mg. Los mejores resultados se han obtenido con su aplicación transdérmica.⁽²⁹⁾

Bloqueadores de los canales de sodio

La mexiletina es un análogo de la lignocaína que puede administrarse por vía oral. Se ha visto que produce mejoría del dolor, disestesias y parestesias a una dosis inicial de 150 mg al día, pero no tiene ningún efecto sobre los signos de la neuropatía (pruebas neurológicas, respuesta presora a la bipedestación, respuesta vibratoria).

Cuadro V. Anticonvulsionantes utilizados en el manejo del dolor neuropático

	Fármacos anticonvulsionantes	Dosis efectiva Mg/día)
Primera generación	Fenitoína	200 – 350
	Valproato	500 – 1,500
	Carbamacepina	400 – 1,000
Segunda generación	Gabapentina	900 – 1,200 hasta 3,600
	Lamotrigina	200 – 400
	Topiramato	200 – 400
	Oxcarbacepina	600 – 1,200 hasta 2,400

Su efecto benéfico sobre el dolor puede explicarse por inhibición de la actividad espontánea de las fibras nerviosas que se están regenerando. También tiene efecto benéfico sobre el reflejo flexor nociceptivo mediado a nivel raquídeo en pacientes con ND. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para determinar si su efecto es central o periférico. A diferencia de la imipramina y de la carbamacepina, la mexiletina tiene pocos efectos adversos (náusea, temblor).

Dieta

Existen dos estudios clínicos con suplementos dietéticos de mioinositol, pero sus efectos benéficos no son muy claros y no se han llevado a cabo estudios en los que se combine este suplemento dietético con inhibidores de la aldosa reductasa.

Perspectivas

La ND es una complicación frecuente y grave de todas las formas de diabetes. Su incidencia aumenta con la duración de la enfermedad y la elevación de los niveles de glucosa. Si se espera que los pacientes desarrollen anestesia, ulceracio-

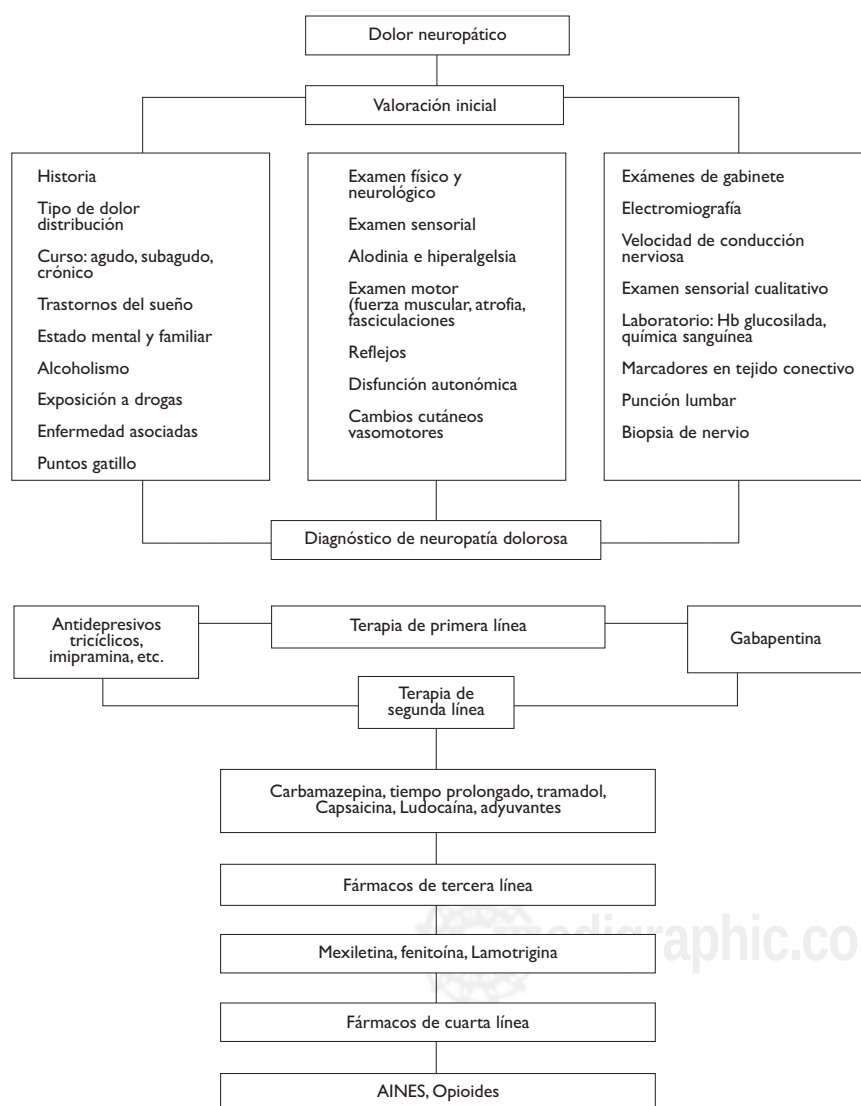


Figura 7. Algoritmo para el manejo farmacológico del dolor neuropático.

nes de los pies o articulaciones de Charcot, ningún tipo de tratamiento tiene la posibilidad de restaurar la función normal. Los pacientes con neuropatía en etapas clínicas tempranas o intermedias que se dejan sin tratamiento pueden esperar un deterioro rápido de la función nerviosa en un periodo de uno a cinco años. El control de la hiperglucemia o el empleo de alguno de los medicamentos antes descritos pueden ayudar a estabilizar la función nerviosa, hacer más lento o prevenir el rápido deterioro que se observa en sujetos no tratados. Es claro que una respuesta favorable es más probable en los pacientes en quienes se establece un diagnóstico temprano, se reduce eficazmente la glucosa sanguínea, se toman las medidas para evitar o disminuir traumatismos de los pies y se inicia tempranamente un tratamiento oportuno y eficaz de las infecciones de éstos o de las ulceraciones, antes de que sean incontrolables.

A pesar de los avances observados en los últimos años, la correcta comprensión de los mecanismos patogénicos y cambios estructurales y el tratamiento específico de este trastorno neurológico están muy lejanos. Otro problema no resuelto se refiere al mecanismo causante de la alteración de los procesos de regeneración de las fibras nerviosas y la pérdida del mismo en la diabetes. Sólo cuando se conozcan todos los detalles de este proceso patológico se podrán aplicar estrategias terapéuticas y medidas preventivas eficaces para esta complicación de la diabetes, tan frecuente y destructiva.⁽²⁰⁾

REFERENCIAS

- Petit WA Jr, Upender RP. Medical evaluation and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Podiatr Med Surg* 2003;20:655-69.
- Harati Y. Diabetes and the nervous system. In: *Chronic complications of diabetes*. *Endocrinol Metab Clin N* 1996;25(2):325-31.
- Jakobsen J. Diabetic Neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1994;7:381-84.
- Klein R. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Annals Int Med* 1996;124(1):90-95.
- Nathan DM. The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? *Ann Int Med* 1996;124(1):86-90.
- Feldman EL. A practical two-step qualitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;170(1):1281-86.
- Max ME. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *NEJM* 1992;326(9):1250.
- Greene DA. Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *NEJM* 1987;3(10):599-604.
- Lohmann M, Thomsen JK, Edmonds ME, Harding KG, Apelqvist J, Gottrup F. Safety and performance of a new non-adhesive foam dressing for the treatment of diabetic foot ulcers. *J Wound Care* 2004;13(3):118-20.
- Solagberu BA. Diabetic foot in Nigeria—a review article. *Afr J Med Sci* 2003;32(2):111-16.
- Jones J, Gorman A. Evaluation of the impact of an educational initiative in diabetic foot management. *Br J Community Nurs* 2004;9(3):S20-6.
- Nardone A, Schieppati M. Group II spindle fibres and afferent control of stance. Clues from diabetic neuropathy. *J Investig Med* 2004;52(1):33-44.
- Cowell RM, Russell JW. Nitrosative injury and antioxidant therapy in the management of diabetic neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2004;115(4):779-89.
- Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 2004;5(3):143-9.
- Erewster WJ. Diabetic neuropathy, nerve growth factor and other neurotrophic factors. *TINS* 1994;7(8):321-24.
- Anand P. Neurotrophic factors and their receptors in human sensory neuropathies. *Prog Brain Res* 2004;146:477-92.
- Pittenger G, Vinik A. Nerve growth factor and diabetic neuropathy. *Exp Diabetic Res* 2003;4(4):271-85.
- Leininger GM, Vincent AM, Feldman EL. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004;9(1):26-53.
- Schweitzer ME, Morrison WB. MR imaging of the diabetic foot. *Radiol Clin North Am* 2004;42(1):61-71.
- Siemionow M, Demir Y. Diabetic neuropathy: pathogenesis and treatment. *J Reconstr Microsurg* 2004;20(3):241-52.
- Luft D. Interpretation of clinical trials for the treatment of diabetic neuropathy. *Drugs Today (Barc)* 1998;34(2):157-75.
- Trotta D, Verrotti A, Salladini C, Chiarelli F. Diabetic neuropathy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2004;5(1):44-57.
- Newton WP, Collins L, Fotinos C. What is the best treatment for diabetic neuropathy? *Fam Pract* 2004;53(5):403-8.
- Younger DS. Diabetic peripheral neuropathy. *Drugs Today (Barc)* 1998;34(8):699-708.
- Russo A, Botten R, Kong MF, Chapman IM, Fraser RJ, Horowitz M, Sun WM. Effects of acute hyperglycaemia on anorectal motor and sensory function in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004;21(2):176-82.
- Brunelli B, Gorson KC. The use of complementary and alternative medicines by patients with peripheral neuropathy. *J Neurol Sci* 2004;218(1-2):59-66.
- Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(2):160-73.
- Petit WA Jr, Upender RP. Medical evaluation and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Podiatr Med Surg* 2003;20(4):671-88.
- Mack A. Examination of the evidence for off-label use of gabapentin. *J Manag Care Pharm* 2003;9(6):559-68.
- Beydoun A, Kobetz SA, Carrazana EJ. Efficacy of oxcarbazepine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2004;20(3):174-8.
- Niinikoski J. Hyperbaric oxygen therapy of diabetic foot ulcers, transcutaneous oxymetry in clinical decision making. *Wound Repair Regen* 2003;11(6):458-61.
- Musaev AV, Guseinova SG, Imamverdieva SS. The use of pulsed electromagnetic fields with complex modulation in the treatment of patients with diabetic polyneuropathy. *Neurosci Behav Physiol* 2003;33(8):745-52.