

RESPUESTA DE LAS MANIFESTACIONES DOLOROSAS DE LA POLINEUROPATIA DIABETICA PERIFERICA A LA SIMPATECTOMIA LUMBAR PERCUTANEA NEUROLITICA

**ARNULFO BENITO CARBALLAR LÓPEZ

*RAMÓN DE LILLE FUENTES

**JAIME REBEIL FÉLIX

**SAHED ALBERTO SUASTEGUI RIVERA

RESUMEN

Se efectuó un estudio retrospectivo para evaluar la eficacia de la Simpatectomía Lumbar Percutánea Neurolítica sobre el dolor producido por la polineuropatía diabética. Se hizo una revisión de 56 casos en los cuales se efectuó este procedimiento. Este grupo de pacientes había tenido pobre o nula respuesta a otras medidas terapéuticas.

Durante los tres primeros meses de efectuado el procedimiento, el 46.4% de los pacientes presentaron buena respuesta con mejoría del dolor en más del 75%, este porcentaje disminuyó posteriormente (seis meses) al 19.6%. En 13 pacientes de este último grupo se observó mejoría a la respuesta con antidepresivos tricíclicos posterior al bloqueo.

Este artículo incluye una revisión de la etiología, fisiopatología y cuadro clínico de la polineuropatía diabética.

Palabras clave: Polineuropatía diabética dolorosa.

Bloqueo simpático lumbar.

Antidepresivos tricíclicos.

SUMMARY

A retrospective study of the effects of percutaneous chemical sympathectomy, upon painful diabetic neuropathy. Was carried out in 56 patients in whom other therapies had been unsuccessful.

During the first three months, 46.4% of the group had an improvement of the pain scores greater than 75%. This percentage, after six months, was only 19.6%; but the response with tricyclic antidepressants improved the results noted after the blockade alone.

A review of the etiology, pathophysiology and clinical picture of the diabetic polyneuropathy, is also included.

Key words: Painful diabetic polyneuropathy.

Lumbar sympathetic blockade.

Tricyclic antidepressants.

LA polineuropatía diabética periférica (PDP) es quizás una de las manifestaciones clínicas más incómodas para el paciente diabético y sobre todo si se acompaña de dolor. La verdadera frecuencia de esta complicación no está bien determinada, pero sí se observa una correlación con la duración y severidad de la hiperglicemia.¹

A pesar de que la entidad patológica conocida como Diabetes Mellitus se describió desde hace aproximadamente 3,500 años, no es sino hasta 1798 en que las alteraciones neurológicas que acompañan a este padecimiento fueron descritas por John Rollo.² Otros autores como Althaus y Bruns en 1890, las describen pero en casos aislados; estudios acerca del pronóstico y evolución

*Médico anestesiólogo.

**Médico jefe.

Trabajo elaborado en la Clínica del Dolor. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

Recibido: 12 de mayo de 1986. Aceptado: 30 de mayo de 1986.

Sobretiros: Arnulfo Benito Carballar-López. Hacienda de Solís No. 54 19. Echegray Naucalpan, Edo. de México 53300.

de esta complicación se inician hasta el presente siglo.³

Tanto en su etiopatogenia como en su clasificación aún existen controversias y para fines de este trabajo nos vamos a referir a la entidad que dentro de las neuropatías periféricas se le conoce como polineuropatía diabética periférica (PDP) de acuerdo a la clasificación de Ellenberg.⁴

Las manifestaciones clínicas de la PDP son: pérdida de la sensibilidad, pérdida de reflejos (rotuliano y aquíleo), ésto puede no ser muy molesto para el paciente, pero comunmente se acompaña de dolor, el cual es de tipo quemante, constante, acompañado de parestesias. Por lo general su localización es distal, bilateral y sin seguir un dermatoma específico; la localización más frecuente es en miembros inferiores y posteriormente por orden de frecuencia se afectan miembros superiores, tórax y abdomen.²⁻⁵ El dolor puede variar y ser sordo, continuo, lancinante y una de las características es el agravamiento nocturno del síntoma; la piel puede ser muy sensitiva y las parestesias son comunes.^{4, 6} Hay también dolor a la palpación de masas musculares y otro dato a considerar es que un número importante de pacientes refieren que el caminar puede traerles algún alivio del dolor.^{2, 3} El dolor puede presentarse independientemente de que ya se hayan establecido alteraciones en la exploración neurológica e inclusive se pueden encontrar velocidades de conducción nerviosa motora (VCNM) sin alteraciones significativas.^{1, 7}

La causa de estas alteraciones neurológicas ha sido motivo de gran controversia y autores como Pirart⁸ le dan mayor importancia a las alteraciones vasculares, aunque no deja de mencionar la presencia de trastornos metabólicos de fondo y trata de establecer que la aparición de PDP en fases tempranas de la diabetes pueda deberse a un trastorno metabólico y que la aparición tardía tenga como factor más importante la alteración vascular. Estudios más recientes desechan esta teoría y proponen que más bien la producción de la PDP es una combinación de varios factores.^{1, 5, 9, 10}

Las teorías que explican el origen de la PDP han sido muy variadas y por ejemplo en 1930 Root y Rogers propusieron las siguientes causas: 1.- Deficiencia nutricional. 2.- Insuficiencia vascular. 3.- Mal control de la Diabetes Mellitus y 4.- Un efecto específico de la hiperglucemia. La primera teoría ha quedado desechada ya que repetidos intentos por mejorar el estado nutricional de los pacientes y la administración de vitaminas sobre todo del grupo de la Vitamina B, no producen mejoría en la sintomatología de la PDP.^{5, 12} La teoría vascular permanece en voga, ya que las alteraciones vasculares son bien conocidas en estadios avanzados de Diabetes Mellitus, pero no explican la aparición de PDP en casos recientemente diagnosticados.^{5, 6, 11, 13, 14}

Las vías metabólicas involucradas en la aparición de

PDP han sido descritas desde 1959 (vía de los polioles).¹⁴ Se ha demostrado también que la VCNM que se encuentra alterada en pacientes diabéticos puede mejorarse e inclusive normalizarse con la administración de dosis bien controladas de insulina.^{1, 4} De esta manera se establece que la disminución en la VCNM en los pacientes diabéticos pueda deberse a una alteración metabólica aguda que ocurre en los axones, células de Schwann o en el medio ambiente endoneural, ya que la energía para el metabolismo del nervio tiene un sustrato dependiente de glucosa.¹⁵

Los mecanismos metabólicos involucrados en la producción de daño a los nervios periféricos son:^{9, 16}

- Aumento de actividad en la vía de los polioles.
- Disminución del contenido del mioinositol.
- Disminución de la actividad de la ATPasa Na-K.
- Aumento de la glucolización no enzimática de proteínas.

La hiperglucemia afecta al metabolismo del nervio en varias maneras: ya sea aumentando la actividad de los polioles lo que da lugar a la acumulación de sorbitol, la actividad competitiva que produce la glucosa sobre el ingreso de mioinositol al nervio en su mecanismo dependiente de sodio, alteración en el mecanismo del fosfoinositósido en el nervio y disminución de la actividad de la ATPasa Na-K; estableciéndose así un círculo vicioso ya que de esta última enzima también depende el ingreso de mioinositol.^{5, 9, 16}

En este punto es donde puede ligarse la contribución del factor isquemia en el desarrollo de la PDP. La pobre irrigación puede disminuir el contenido de fosfoinositósido por alteración de lipasas endógenas, las cuales a su vez elevan el contenido de metabolitos del sorbitol. Otros defectos en la membrana que también se presentan son: alteración del metabolismo de fosfolípidos del mioinositol, que, como consecuencia provoca glucolización no enzimática y que probablemente involucre otras proteínas que se unen a la membrana como las que dependen del voltaje de sodio, además de otras ATPasas catiónicas de la membrana. Estas anomalías provocan alteraciones que se convierten en círculos viciosos con amplias implicaciones patológicas teniendo como producto final: a.- Alteración en la conducción nerviosa, b.- Alteración en el transporte axonal y c.- Alteraciones en el metabolismo intermedio del agua.^{5, 16}

En cuanto a los hallazgos patológicos, existe el problema de la obtención "in vivo", de biopsias, ya que el paciente diabético presenta un alto índice de morbilidad debido a la dificultad de cicatrización y a la facilidad para desarrollar infecciones.¹⁵

No hay un patrón definido de daño y hay afección tanto a fibras gruesas como delgadas aunque estas últimas son las primeras en afectarse.⁴ Owens¹¹ sostiene que las alteraciones patológicas principales son: 1.-

Degeneración mielínica. 2.- Degeneración axonal. 3.- Fibrosis y edema de las placas neuromotoras.

La desmielinización segmentaria con el consecutivo proceso de remielinización producido en un principio por edema de la célula de Schwann, se debe a alteraciones en la vía de los polioles; mientras que la degeneración axonal es ocasionada por bloqueo en el ingreso de mioinositol.¹⁷

Se han reportado la formación de "bulbos de cebolla", consecutivos a la secuencia desmielinización-remielinización, así como pérdida axonal y degeneración de los ganglios de las raíces dorsales. Todas las evidencias indican que la desmielinización es el hallazgo patológico más frecuente en la mayoría de los casos y que la degeneración axonal es menor. Un número no importante de pacientes presenta formación de pequeños neuromas mielinizados a lo largo del nervio dañado.⁶

Una vez que la PDP comienza a tener manifestaciones clínicas es de pensarse que las anomalías funcionales y estructurales dentro de los nervios periféricos tienen largo tiempo de evolución y se hallan muy extendidas. Así es que puede decirse que la PDP representa un estadio prolongado de un proceso subclínico crónico que puede estar determinado por múltiples factores como genéticos, medio ambiente y metabólicos.^{14, 18}

No hay hasta la fecha un tratamiento definitivo para las alteraciones neurológicas de la Diabetes Mellitus. Pero es de vital importancia un control adecuado de la glucemia a base de insulina, ya que se ha observado que algunos hipoglucemiantes orales como el fenformin se asocian a mayor acumulo de sorbitol en las células de Schwann, a pesar de que los niveles de glucosa, en sangre se encuentren en límites aceptables.^{13, 14} No obstante de que el tratamiento con insulina mejora la VCNM y disminuye la magnitud del dolor de la PDP, la lesión al nervio persiste pero éste es menos susceptible al trauma y a la hipoxia.¹⁵

Con el descubrimiento de las vías metabólicas que se encuentran alteradas en la Diabetes Mellitus y que provocan la instalación de la PDP, se han ensayado con éxito tratamientos específicos sobre estas vías. Tal es el caso del sorbinil que es un bloqueador de la aldosa-reductasa.¹⁹ Con este medicamento además de observarse disminución del dolor, se establece mejoría en la VCNM.^{1, 20} El uso de mioinositol además de lo anterior mejora la velocidad de conducción en nervios sensitivos, lo que no sucede con la insulina y el sorbinil.²¹

El uso de psicofármacos para el tratamiento de las manifestaciones dolorosas de la PDP es muy amplio y se usan desde antiepilépticos, neurolépticos, tranquilizantes menores, etc., pero el enfoque actual es el manejo del dolor, en estos casos en especial, y en algunos otros con antidepressivos tricíclicos (ADT).²²⁻²⁷

La asociación entre depresión y dolor crónico está

bien establecida²⁷ y se ha postulado que el dolor puede ser un equivalente fisiológico de la depresión en los pacientes con padecimientos crónicos incapacitantes como es el caso de la Diabetes Mellitus y que el alivio de la depresión lógicamente provocará mejoría en el dolor.²⁶ Pero se ha visto, por otro lado que en pacientes con cefalea tensional y sin datos de depresión, el dolor mejora con la administración de ADT a dosis bajas.²⁸ Y en el caso específico de pacientes con dolor por PDP, se describe la llamada ventana terapéutica para el efecto analgésico de los ADT y que es a dosis bajas de estos medicamentos sin llegar a dosis de tratamiento de depresión, ya que si se alcanzan estos niveles puede observarse un efecto paradójico.²⁹ Esto no se encuentra en todos los pacientes y solamente se manifiesta en grupos pequeños.²⁴

El efecto analgésico de los ADT se explica a través del mecanismo de inhibición en la recaptación de serotonina que sirve como mediador de la actividad de la neurona eferente la cual modula el paso de estímulos nociceptivos a nivel de la sustancia gelatinosa de Rolando en la médula espinal.²² Las intervenciones farmacológicas que aumentan el nivel de serotonina, en estructuras tales como los núcleos del rafe magno, núcleo ventrolateral del tálamo y la formación reticular, aumentan el umbral de nocicepción. Niveles altos de serotonina se asocian a una modulación y aumento de endorfinas en el líquido cefalorraquídeo.^{22, 25}

Otro de los efectos de los ADT es la inhibición de la recaptación de noradrenalina, pero este mecanismo no juega un papel primordial como el aumento de serotonina para la modulación de la nocicepción; ya que fármacos que se relacionan con mayores niveles de serotonina (fluoxetina, zimeclidina) tienen mayor efecto en el aumento del umbral al dolor.^{22, 25, 28}

Un gran número de pacientes que reciben atención médica en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", son diabéticos con complicaciones tardías de la Diabetes Mellitus. La Clínica del Dolor del Instituto ha participado en el manejo de algunas de estas complicaciones, como en la macroangiopatía diabética a través de la Simpatectomía Lumbar Percutánea Neurolítica (SLPN).²⁹

Al realizar la SLPN se observó en muchos pacientes que además de los datos de macroangiopatía diabética manifestaban dolor por PDP, los síntomas de esta última disminuían después de la SLPN, sin que fuera necesariamente acompañado de mejoría en la circulación distal.

En base a las observaciones anteriores se decidió efectuar SLPN en pacientes con dolor por PDP y que no habían obtenido resultados favorables con otras medidas terapéuticas. El objetivo de este trabajo es analizar los resultados que se obtuvieron con este proce-

dimiento en la Clínica del Dolor del INNSZ, en el periodo comprendido del año de 1979 al año de 1984.

MATERIAL Y METODO

Se incluyeron 56 pacientes a los que se les aplicó SPLN para tratamiento exclusivo de las manifestaciones dolorosas por PDP con falla previa a otros tratamientos y en este grupo también se incluyen a aquéllos en que la indicación inicial fue por macroangiopatía diabética y que además tenían dolor de difícil control por afección a nervios periféricos. Se tomaron en cuenta a los pacientes en quienes se pudiera diferenciar el dolor de ambas patologías. La fuente de información fueron los expedientes del Instituto, así como los propios de la Clínica del Dolor.

La distribución por edad, sexo, tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus y la asociación a macroangiopatía diabética se resumen en los cuadros I, II y III.

Se decidió calificar la respuesta al procedimiento de acuerdo a las siguientes categorías:

Bueno.- Reducción del dolor en un 75%.

Regular.- Reducción del dolor alrededor del 50%.

Malo.- Reducción del dolor menor del 40%.

La mejor manera de calificar las respuestas al dolor es a través del uso de la Escala Visual Análoga,³⁰ pero

CUADRO I
DISTRIBUCION DE ACUERDO A EDAD Y SEXO

	F	M
Distribución por sexo	23	33
Número de pacientes	56	
Edad promedio	- 20 años	+ 83 años

CUADRO II
DISTRIBUCION DE PACIENTES DE ACUERDO A TIPO DE DIABETES MELLITUS Y TIEMPO DE EVOLUCION

	No.	%
Diabetes mellitus tipo I	11	19.6
Diabetes mellitus tipo II	45	80.4
Total	56	100.0
Tiempo de evolución promedio	18.2 años	
Rango	- 1 año	+ 37 años

CUADRO III
ASOCIACION A MACROANGIOPATIA DIABETICA

	No.	%
Macroangiopatía diabética más polineuropatía diabética	39	69.6
Polineuropatía diabética	17	30.4

este criterio no se ha establecido en los demás servicios del Instituto.

La revisión de la evolución se efectuó hasta un año después de llevado a cabo el procedimiento, dividiéndolos, para su evaluación, en periodos de tres, seis y doce meses.

La técnica de la SPLN que se usó para el tratamiento de los pacientes, es la descrita por Richards y Bonica.^{31, 32} Consiste en colocar al paciente en decúbito prono y bajo boqueo peridural o subaracnoideo para obtener anestesia de la región se procede a introducir agujas largas (8 cms.) a 6 u 8 cms. de la línea media y a nivel de la apófisis transversa de L2. Se hace contacto con la apófisis transversa, se redirige la aguja con el fin de liberar el proceso transverso y posteriormente sin perder contacto con el cuerpo vertebral se avanza la aguja hasta alcanzar el borde ant. rolateral del cuerpo vertebral. Se requiere que la posición de las agujas sea verificada con control fluoroscópico. Una vez que se alcanza el sitio deseado se administra fenol al 6% y antes de retirar las agujas, éstas se "lavan" con anestésico local o agua bidestilada para evitar en la medida de lo posible la aparición de neuralgia. Existen variaciones de esta técnica y está descrito el uso desde 2 hasta 6 agujas y con diferentes cantidades de agente neurotóxico.³³⁻³⁶

La manera de evaluar si la técnica es exitosa o no, es a través de los signos subjetivos que el paciente proporciona y que son: 1.- Disminución del dolor, por más tiempo del que pudiera ocasionar el bloqueo peridural o subaracnoideo. 2.- Sensación de aumento de temperatura en miembros inferiores. 3.- Cambios en la coloración. De los datos objetivos que se midieron en algunos casos fue el aumento de la temperatura distal que puede considerarse significativa cuando se eleva más de 1 gc., se evaluó también si existía aumento de la velocidad de llenado capilar.

RESULTADOS

Durante los primeros tres meses se observaron resultados muy alentadores con disminución del dolor en un 75% en 26 pacientes que representaban el 46.4% del total, posteriormente, a los seis meses este porcentaje se redujo a 11 pacientes (19.6%) quienes permanecieron con buenos resultados hasta un año después (cuadros IV y V).

CUADRO IV
RESULTADOS A TRES MESES

	No.	%
Bueno	26	46.4
Regular	6	10.7
Malo	24	42.9
Total	56	100.0

Del grupo con resultados regulares que en un principio era de 6 pacientes (cuadro IV), aumentó tres meses después a 21 pacientes (cuadro V); estos pacientes pertenecían al grupo de buenos resultados hasta tres meses (cuadro IV).

A los seis meses de efectuado el procedimiento 13 pacientes del grupo que presentaba resultados regulares y 17 pacientes del grupo con resultados malos estaban recibiendo tratamiento con ADT (imipramina y amitriptilina) a dosis bajas y se observó que el 61.9% de pacientes del grupo de resultados regulares presentaban ahora buena respuesta así como el 33.3% de pacientes del grupo de resultados malos. En total la asociación de ADT más SLPN dio buenos resultados sobre las manifestaciones dolorosas de la PDP en 21 pacientes que representan el 37.5% del total de los pacientes estudiados (cuadros VI y VII). Los pacientes que se mencionan "sin tratamiento con ADT", presentaban formal contraindicación para el tratamiento con estos fármacos o tenían baja adherencia terapéutica.

Las complicaciones observadas fueron: neuralgia del nervio femorocutáneo, hipotensión, bradicardia, déficit motor leve permanente e infarto agudo del miocardio; sumando un total del 19.3% (cuadro VIII), frecuencia similar a la comunicada por Miller.³⁴

CUADRO V
RESULTADOS DE TRES A SEIS MESES

	No.	%
Bueno	11	19.6
Regular	21	37.5
Malo	24	42.9
Total	56	100.0

CUADRO VI
ASOCIACION SLPN MAS ADT (6 12 MESES)
GRUPO DE RESULTADOS REGULARES (21 PACIENTES)

No	%	SLPN	SLPN + ADT
13	61.9	R	B
5	23.8	R	*
3	14.2	R	*

*Sin tratamiento con ADT

CUADRO VII
ASOCIACION SLPN MAS ADT (6 12 MESES)
GRUPO DE RESULTADOS MALOS (21 PACIENTES)

No	%	SLPN	SLPN + ADT
8	33.3	M	B
9	37.5	M	M
7	29.2	M	*

*Sin tratamiento con ADT

CUADRO VIII
COMPLICACIONES

	No.	%
Neuralgia	4	7.1
Hipotensión y bradicardia	3	5.3
Déficit motor leve	2	3.5
Déficit motor leve más vejiga neurogena	1	1.7
Hipotensión, bradicardia, IAM	1	1.7
Total:	11	19.3

COMENTARIOS

Se conoce y está bien descrito el papel del bloqueo del Sistema Nervioso Simpático para el control del dolor en algunas entidades clínicas específicas: 1.- Alteraciones vasculares. 2.- Causalgia y Distrofia Simpática Refleja. 3.- Dolor de Miembro Fantasma. 4.- Dolor por cáncer y 5.- Algunos casos de bursitis.^{31-35, 36-39}

No existen antecedentes en la literatura de su uso para el dolor crónico producido por PDP pero las investigaciones y los conocimientos acerca de la fisiopatología del nervio dañado justifican su uso.

Se sabe que el daño a un nervio somático, como se ha demostrado en la PDP,¹⁷ puede convertirse en un foco de irritación; el cual está mediado por reclutamiento de canales de Na⁺ y Ca⁺⁺, lo que permite que disminuya el umbral de disparo del nervio y le permite entrar en hiperexcitabilidad.⁴⁰

El aumento sostenido de estos impulsos resulta en una alteración de las neuronas internunciales dentro de la médula espinal de manera que el patrón de excitación se conduce como patrón de dolor. Las neuronas internunciales están relacionadas con neuronas somáticas y con raíces motoras autónomas y por este mecanismo se pueden causar fenómenos tales como: vasoespasmo y cambios musculares que pueden convertirse en una verdadera fuente de dolor.³⁸ Otro mecanismo que también está implicado es la lesión a las células de los ganglios de las raíces dorsales ya que después de daño en su estructura, presentan un automatismo de disparo mucho mayor que el de los nervios periféricos y responden con mayor facilidad a la distorsión mecánica.^{38 40}

La respuesta a noradrenalina tanto de las fibras aferentes simpáticas así como de las fibras A delta C. y los ganglios de las raíces dorsales que presentan daño patológico está aumentada.⁴⁰ Se tienen evidencias de que el Sistema Nervioso Simpático influencia receptores, fibras aferentes nerviosas y ganglios de las raíces dorsales; por lo que con el hecho de bloquear la vía simpática y prevenir la liberación de noradrenalina local puede evitarse la hiperestesia, hiperpatía y dolor de ciertos estados crónicos.^{38 40}

Como se había mencionado anteriormente, un número pequeño de pacientes diabéticos pueden tener formación de neuromas en los sitios de regeneración del nervio y éstos también presentan actividad autónoma.⁶

La respuesta a la SLPN se limita alrededor de las 12 semanas como se observó en esta serie; esto puede deberse a límite en la acción del fenol y a la capacidad de regeneración de algunas fibras nerviosas.⁴¹

En lo que respecta a la mejoría de la respuesta a los ADT posterior a la SLPN en pacientes que no habían tenido respuesta favorable a estos fármacos; puede especularse que sea por sumación de efectos en diferentes niveles de la nocicepción y que el mecanismo de inhibición en la recaptación de serotonina sea el que juegue un papel primordial en el ingreso del estímulo nocicep-

tivo, sin dejar a un lado los efectos de modulación en la liberación de opioides endógenos.

CONCLUSIONES

En base a los resultados y tomando en cuenta las limitaciones que representa un estudio retrospectivo puede decirse que la SLPN, puede ser considerada en el tratamiento de las manifestaciones dolorosas de la PDP que no han respondido favorablemente a tratamientos previos; y que puede potenciar los efectos analgésicos de los ADT.

Deben tomarse en cuenta las complicaciones que pueden presentarse con la SLPN, aún en manos expertas, para efectuar una correcta evaluación de los pacientes candidatos a esta modalidad terapéutica.

REFERENCIAS

1. GREENE D, BROWN: *Comparison of clinical course and sequential electrophysiological tests in diabetics with symptomatic polyneuropathy and its implications for clinical trials.* Diabetes 1981; 30: 139-147.
2. OWEN A: *Neurologic disorders of diabetes mellitus. Part I of two-part review.* Diabetes 1965; 14:424-429.
3. MANE N: *The short-term prognosis in diabetic neuropathy.* Diabetes 1964; 13:307-313.
4. ELLENBERG M: *Diabetic neuropathy: Clinical aspects.* Metabolism 1976; 25:1627-1655.
5. CLEMENTS R: *Diabetic neuropathy. New Concepts of its etiology.* Diabetes 1979; 28:604-611.
6. SCADDING J: *Peripheral neuropathies.* In: Textbook of Pain. Edited by Ronald Melzack and Patrick Wall. Churchill-Livingstone. New York 1984. pp. 413-425.
7. BOULTON A, KNOGHT G: *The prevalence of symptomatic, diabetic neuropathy in an insulin-treated population.* Diabetes Care 1985; 8:125-128.
8. PIRART J: *Diabetic neuropathy. A metabolic or a vascular disease?* Diabetes 1965; 14:1-9.
9. GABBAY K: *The sorbitol pathway and the complications of diabetes.* N Engl J Med 1963; 266:831-836.
10. HOWE J, LOCKER J: *Mechanosensitivity of dorsal root ganglia and chronically injured axons: A physiological basis for the radicular pain of nerve root compression.* Pain 1977; 3:25-41.
11. OWEN A: *Neurologic disorders of diabetes mellitus. Part 2 of two-part review.* Diabetes 1965; 14:516-529.
12. LEVIN E, HANSCOM T: *The influence of pyridoxine in diabetic peripheral neuropathy.* Diabetes Care 1981; 4:606-609.
13. PORTE D, GRAF R: *Diabetic neuropathy and plasma glucose control.* Am J Med 1981; 70:195-200.
14. WARD J, BAKER N: *Effect of blood sugar control on the accumulation of sorbitol and fructose in nervous tissues.* Diabetes 1972; 21:1173-1178.
15. AGARDH C, ROSEN I, SCHESTEN B: *Improvement of peripheral nerve function after institution of insulin treatment in diabetes mellitus.* Act Med Scand 1983; 213:283-287.
16. GREENE D, LATTIMER S: *Glucose-induced alterations in nerve metabolism: Current perspective on the pathogenesis of diabetic neuropathy and future directions for research and therapy.* Diabetes Care 1985; 8:290-299.
17. JOHNSON P, DOLL S: *Dermal nerve in human diabetic subjects.* Diabetes 1984; 33:244-250.
18. WINEGRAD A, SIMMONS D: *Has one diabetic complication been explained?* N Engl J Med 1983; 308:152-154.
19. JASPAN J, MASELLI R: *Treatment of severely painful diabetic neuropathy with an aldose reductase inhibitor: Relief of pain and improved somatic and autonomic nerve function.* Lancet 1983; 1: 758-762.
20. JUDEWITSCH R, JASPAN J: *Aldose-reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients.* N Engl J Med 1983; 308:119-125.
21. WINEGRAD A, GREENE D: *Diabetic polyneuropathy: The importance on insulin deficiency, hyperglycemia and alterations in myoinositol metabolism in its pathogenesis.* N Engl J Med 1976; 295:1416-1421.
22. BUTLER S: *Present status of tricyclic antidepressants in chronic pain therapy.* In: *Advances in Pain Research and Therapy.* Vol. 7. Edited by C. Benedetti et al. Raven Press, New York 1984.
23. DAVIS J, LEWIS S: *Peripheral diabetic neuropathy treated with amitriptyline and fluphenazine.* JAMA 1977; 238:2291-2292.
24. KVINSDAL B, MOLIN J: *Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy.* JAMA 1984; 251:1727-1730.
25. ROSENBLATT R, REICH J: *Tricyclic antidepressants in treatment of depression and chronic pain.* Anesth Analg 1984; 63:1025-1032.
26. TURKINGTON R: *Depression masquerading as diabetic neuropathy.* JAMA 1972; 21:1173-1178.
27. WARD N, BLOOM V: *The effectiveness of tricyclic antidepressants in the treatment of coexisting pain and depression.* Pain 1979; 7:331-341.
28. HATANGDI V, BOAS R: *Lumbar sympathectomy: A single needle technique.* Br J Anaesth 1985; 57:285-289.
29. MILLER R: *Chronic pain and local anesthetic neural blockade.* In: *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of pain.* Edited by Cousins and Bridenbaugh. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1980. pp 616-636.
30. OWITZ S, KOPPOLU S: *Sympathetic blockade as a diagnostic and therapeutic technique.* The Mount Sinai 1982; 49:282-288.
31. ROSEN R, MILLER D: *Percutaneous phenol sympathectomy in advanced vascular disease.* AJR 1983; 141:597-600.
32. BONICA J J: *Autonomic innervation of the viscera.* Anesthesiology 1968; 29:793-813.

38. HANGEN F: *The autonomic nervous system and pain*. Anesthesiology 1968; 29:290-292.
39. WOOD K: *Peripheral nerves and root chemical lesions*. In: Textbook of Pain. Edited by Ronald Melzack and Patrick Wall. Churchill-Livingstone. New York 1984. pp. 577-589.
40. DEVOR M: *The pathophysiology and anatomy of damaged nerve*. In: Textbook of Pain. Edited by Ronald Melzack and Patrick Wall. Churchill-Livingstone. New York 1984. pp. 49-64.
41. WOOD K: *The use of phenol as neurolytic agent*. A review. Pain 1978; 5:205-229.