

NEUROPATÍA DIABÉTICA

Autora

Dra. Graciela Fuente

Médica especialista en Nutrición;
especializada en Diabetes.

Encargada de enseñanza de la materia Nutrición
en la Unidad Hospitalaria Durand, Universidad de Buenos Aires.

Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital C. Durand.

Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Diabetes 2016-2017.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
ETIOPATOGENIA	
Clasificación de la neuropatía diabética	5
CLÍNICA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA	
Afectación somática y autonómica	6
DIAGNÓSTICO DE LA PND SOMÁTICA	7
Neuropatía autonómica diabética (NAD)	9
Evaluación del Sistema Nervioso Autónomo	9
TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA	
Enfoque etiopatogénico	13
Tratamiento de la Neuropatía Dolorosa	14
Tratamiento de la Neuropatía Autonómica	16
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA	18

INTRODUCCIÓN

En la medida en que la prevalencia de la Diabetes Mellitus (DM) continúe incrementándose seremos testigos de un aumento de las complicaciones asociadas a la enfermedad de base, las que tienen un impacto sustancial en la morbimortalidad de los individuos que las presentan. La DM se caracteriza por una gran predisposición a comprometer territorios microvasculares; la polineuropatía diabética (PND) es la más fiel exposición de este daño. La misma es responsable de provocar un exceso de morbilidad y mortalidad y se acompaña de considerables costos económicos, familiares y sociales. La PND es reconocida como la causa principal del "pie diabético". Debe reconocerse, además, que su relevancia supera claramente la afectación de los miembros inferiores. (1) Se acepta a la lesión del sistema nervioso en la persona con diabetes como la manifestación microangiopática de mayor prevalencia y precocidad de aparición. Estudios actuales indican que la PND aparece de manera incipiente no sólo en pacientes con diabetes de larga data, sino también en enfermos con reciente diagnóstico e incluso en quienes cumplen criterios de disglucemia no diabética y, más aún, si van acompañados de alteraciones en el metabolismo lipídico y de hipertensión arterial. Esta situación justifica el énfasis en la implementación de las medidas correspondientes para el diagnóstico temprano y tratamiento de cada una de las condiciones o variables que se asocian con la afectación del sistema nervioso. (2)

Además del compromiso de las extremidades de los pacientes y de las lesiones del sistema nervioso autónomo (SNA) que afectan a todos los órganos de la economía que reciben este tipo de inervación, es importante reconocer el daño del sistema nervioso central (SNC), aunque su estudio no esté sistematizado como los anteriores. La PND debe ser entendida como un desorden microvascular heterogéneo que comprende un amplio rango de anormalidades que pueden ser asintomáticas, oligosintomáticas, o por el contrario tener manifestaciones clínicas (habitualmente en etapas avanzadas) con un efecto limitante de la calidad de vida. Uno de los aspectos a resaltar es que la PND suele tener un diagnóstico tardío (situación que se explica por su poca sintomatología inicial, hasta llegar a un deterioro severo, como también por la falta de su búsqueda). Asimismo puede presentarse como un conjunto de síndromes clínicos que afectan distintas zonas del sistema nervioso de manera individual o combinada. Dada la falta de criterios unificados para su diagnóstico no se cuentan con cifras fehacientes con respecto a su prevalencia, pero se considera que un 90% de las personas con DM pueden tener algún tipo de compromiso neuropático luego de 20 o más años de evolución de la enfermedad. (3)

Esta manifestación del daño microvascular afecta la calidad y la expectativa de vida de las personas con diabetes y es responsabilidad del equipo de salud su conocimiento, su detección y la implementación de las medidas racionales para su tratamiento. El amplio universo de esta complicación hace necesario que el profesional médico que atiende a las personas con diabetes deba tener una mirada abierta e integradora de la misma.

ETIOPATOGENIA

Aún no ha sido aclarada totalmente la patogenia de esta complicación; se acepta la multicausalidad de la misma, considerándose que es la resultante de varios mecanismos combinados que concurren en el tiempo. Todavía no se puede definir cuál es el elemento preponderante que desencadena y/o perpetúa las alteraciones inicialmente funcionales y posteriormente anatómicas de la lesión del nervio en el ambiente diabético, pero se acepta que la hiperglucemia es un factor de relevancia primaria en la génesis de la afectación neuropática, desencadenándose a partir de ella las distintas vías metabólicas involucradas. Se parte de este razonamiento para acentuar la necesidad de la optimización del control glucémico indispensable para cualquier tipo de intervención etiopatogénica o sintomática. Además, actualmente se acepta que otros factores metabólicos como las alteraciones lipídicas tienen un efecto deletéreo sobre la estructura nerviosa. Dentro de las modificaciones que la hiperglucemia produce, deben destacarse como más importantes en la etiopatogenia de la neuropatía (4):

- 1.- El incremento de la actividad de la vía de los polioles
- 2.- La glicación de las proteínas
- 3.- La acción de la protein quinasa C (PKC)
- 4.- El estrés oxidativo
- 5.- El déficit de ácidos grasos
- 6.- La deficiencia de Factores de Crecimiento Neuronal (FCN)

El análisis de todas estas vías además de tratar de definir y completar el conocimiento de los mecanismos involucrados en la PND, tiene como objetivo fundamental hallar fármacos que puedan impactar positivamente sobre la misma. La hiperglucemia que afecta a los microvasos sanguíneos provoca alteraciones como la reduplicación de la membrana basal y la oclusión vascular con com-

promiso de las estructuras vasculares del endoneuro y perineurio. El patrón histopatológico es el descenso en la densidad de las fibras sensitivas y también motoras, con degeneración axonal, desmielinización y remielinización. (5) Debe marcarse la relevancia del estrés oxidativo ya que juega un papel reconocido en la patogénesis de la PND. Fig. 1

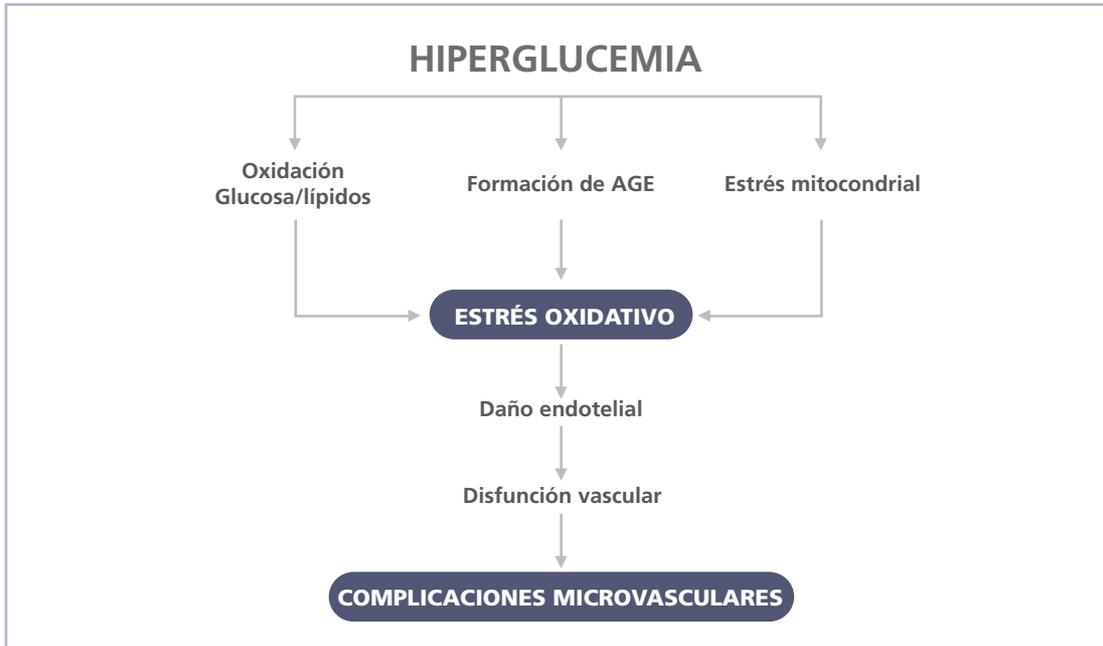


Fig. 1: Estrés oxidativo y complicaciones microvasculares. Modificado de NEURALAD 2010

Clasificación de la neuropatía diabética

Existen numerosas clasificaciones de la PND. Una de ellas es la propuesta en el documento NEURALAD (5), basado en la realizada por el Dr. PK Thomas en el año 2003. El criterio básico es el de contar con un enfoque clínico de clasificación de esta complicación de la DM que permita un análisis global de la misma, y luego de su reconocimiento, la implementación de las medidas atinentes.

Tabla 1. Clasificación clínica de la neuropatía diabética (5)

<ul style="list-style-type: none"> • Rápidamente reversible Neuropatía de la hiperglucemia Neuropatía de la prediabetes 	<ul style="list-style-type: none"> • Focal y multifocal Craneal Troncal (radiculopatía) Focal superior e inferior Motora proximal (amiotrofia)
<ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatías simétricas Sensitivo-motora (crónica) Sensitiva aguda Autonómica 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (sobrepuesta)

CLÍNICA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

Afectación somática y autonómica

El compromiso del Sistema Nervioso Somático es la forma más frecuente de observar de la PND; su afectación determina la pérdida de sus funciones de protección y favorece la aparición de alrededor del 60% de lesiones en los pies. (6) La alteración somática es la principal responsable de las admisiones hospitalarias de los pacientes diabéticos y es la causa del 50 a 75% de la totalidad de las amputaciones no traumáticas. (5) Predomina habitualmente la disfunción o lesión sensitiva con un menor componente motor, sin embargo debe mantenerse el concepto de neuropatía sensitivo-motora por su relevancia clínica y terapéutica. Los síntomas, cuando están presentes, usualmente prevalecen en miembros inferiores manifestándose como hormigueos, pinchazos, calambres, sensaciones quemantes o punzantes, y tienen predominio nocturno. Esto determina que el paciente deba levantarse y caminar sobre superficies frías para lograr algún grado de alivio. Es importante reconocer que el enfermo puede tener "síntomas negativos" (hipoestesia/anestesia) que lo exponen a mayor riesgo de lesión de sus extremidades. De manera típica las manifestaciones se describen con distribución en "calcetines" y las molestias ascienden por los miembros inferiores en la medida que evoluciona la complicación. También afecta a los miembros superiores con una distribución "en guante" (Figura 2), y puede aquejar asimismo a los nervios intercostales. (6) Es trascendental considerar el probable compromiso simultáneo del SNA, que por sus características anatómicas de fibras finas y amielínicas, puede estar alterado a múltiples niveles en etapas tempranas.

Así se puede observar daño autonómico cardíaco, genitourinario, gastrointestinal, afectación de la percepción de los síntomas de hipoglucemia, alteración de la sudoración (anhidrosis diabética) y del gusto, falta de acomodación pupilar. El concepto que se necesita aplicar en la práctica cotidiana es el del amplio espectro de la PND y su impacto desfavorable en la calidad y expectativa de vida del paciente con diabetes que sufre esta complicación.

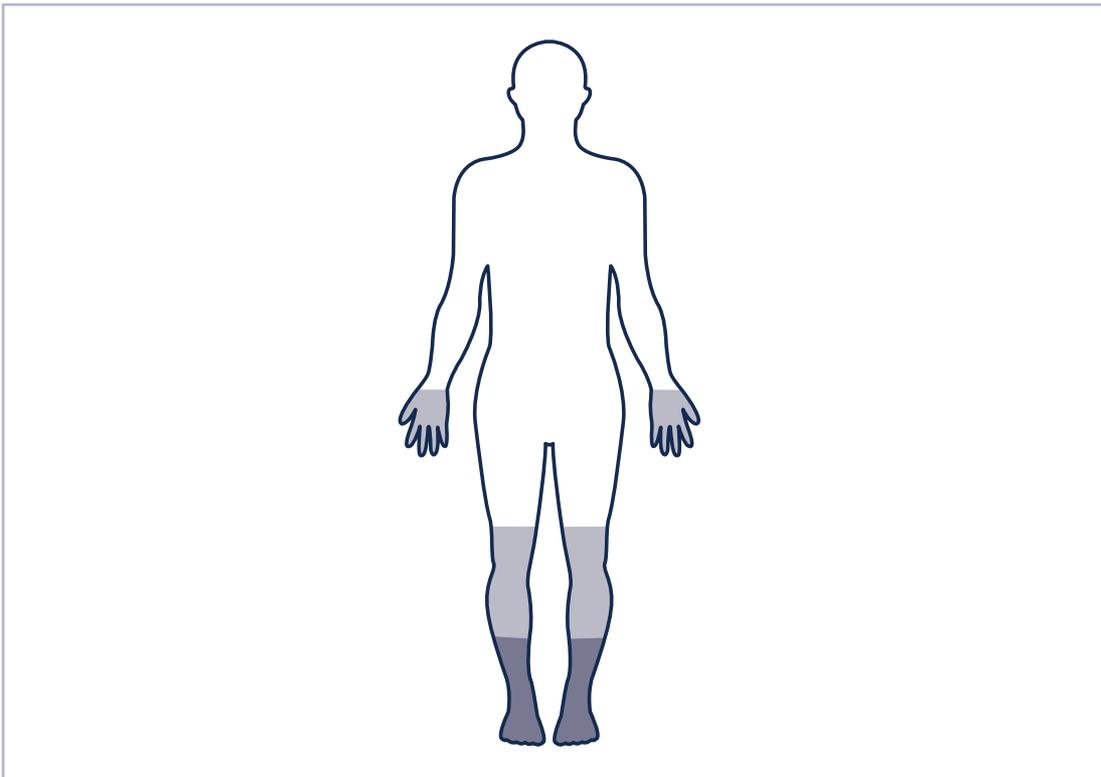


Fig. 2. Afectación de miembros inferiores y superiores en calcetines y guantes.

DIAGNÓSTICO DE LA PND SOMÁTICA

La interacción médico paciente sigue siendo la base fundacional del diagnóstico. Se debe realizar un "escuchatorio" activo, con un interrogatorio respetuoso, seguido del examen físico completo; por otro lado, los estudios funcionales no invasivos de los pacientes con DM con sospecha de neuropatía deben solicitarse frente a dudas diagnósticas y guiados por el cuadro clínico del mismo.

Entre los métodos psicofísicos se destacan los Quantitative Sensory Testing (QST) que permiten la detección de alteraciones precoces de la sensibilidad vibratoria, térmica y los umbrales del dolor; requieren un instrumental especial y no son fácilmente accesibles en la práctica diaria; son recomendados ante la sospecha de neuropatía en las fibras de calibre fino y sus nociceptores cutáneos. (1) Los estudios de la conducción nerviosa son apropiados para el examen de las fibras nerviosas largas mielinizadas sensitivas y motoras o en casos de neuropatía avanzada. La limitación que significa la disponibilidad de la aparatología necesaria así como los costos implicados, lleva a dar prioridad al enfoque clínico.

Para establecer el diagnóstico de PND se aconseja:

- Utilizar dispositivos simples de exploración y rastreo, algodón, alfileres, diapasón de 128 Hz y martillo de reflejos (exploración de reflejo aquileo y patelar), sensibilidad vibratoria en el 1er dedo, evaluación de sensibilidad a la presión con monofilamento de 10 g, evaluación de la fuerza muscular del tibial anterior y peroneo (caminar de punta y talón).

Es aconsejable constatar la presencia de al menos dos de tres de los siguientes criterios patológicos para el diagnóstico de la PND:

- **Síntomas típicos** como ardor, dolor punzante, calambres, adormecimiento, alodinia o hiperalgesia.
- **Signos:** disminución o abolición de los umbrales de sensibilidad distal táctil (con monofilamento de 10 g.), alteración de la sensibilidad vibratoria, o reflejos tendinosos distales de manera simétrica; alteración de la sensibilidad térmica (QST), vibratoria (diapasón o QST) y dolorosa (pinprick o QST) en forma simétrica. Disminución y/o ausencia de la fuerza muscular distal y simétrica (generalmente de presentación tardía).
- **Alteraciones de los estudios electrofisiológicos** (de utilidad cuando se necesitan cifras objetivas de valoración de velocidades de conducción nerviosa, tanto sensitivas como motoras, latencias y amplitudes de los nervios estudiados). (5)

Es necesario arribar al diagnóstico de la lesión de cualquier área del sistema nervioso del paciente con diabetes lo más precozmente posible ya que la afectación con múltiples manifestaciones clínicas evidencia un compromiso avanzado de la neuropatía. Es con este criterio de intervención temprana que se han desarrollado y perfeccionado técnicas que evalúan la lesión de las fibras delgadas, para poder diagnosticar la neuropatía de fibra fina (NFF). La microscopía corneal confocal (CCM por sus siglas en inglés) es una técnica no invasiva que puede detectar la pérdida de fibras sensitivas de la córnea en pacientes con neuropatía diabética, así como también en otros tipos de neuropatías como la idiopática y la enfermedad de Fabry. El daño de las fibras correlaciona con la

pérdida cuantificada por otras técnicas invasivas y con la severidad de la neuropatía. (7) Debe considerarse que este procedimiento a pesar de no ser invasivo requiere dispositivos altamente especializados y que no se dispone habitualmente para fines clínicos. (8) La biopsia de nervio periférico y la biopsia cutánea evalúan la densidad de fibras a nivel intraepidérmico, así como otras características histopatológicas que permiten un diagnóstico con mayor grado certeza. Es imprescindible considerar los múltiples diagnósticos diferenciales que se plantean con otros compromisos neuropáticos que pueden presentarse en una persona con DM, tales como patologías de causa endocrinometabólicas (urémica, amiloidosis, hipotiroidismo), infecciosas (herpética, tabes, lepra, VIH), nutricionales (deficiencia del complejo B, alcoholismo), hereditarias: síndrome de Pierre Marie Thot, tóxicas, por fármacos: isoniacida, hidralazina, nitrofurantoína, disulfiram, vincristina, por metales (plomo, oro); también causas inflamatorias (síndromes paraneoplásicos, patologías reumatológicas). (5)

Diagnóstico de la Neuropatía Autonómica Diabética (NAD)

La detección de la enfermedad autonómica debe estar incluida en toda evaluación de los pacientes con DM. Dado que el SNA está compuesto por fibras amielínicas y de pequeño diámetro, su compromiso es precoz en la evolución de la enfermedad, (4) siendo susceptibles a la noxa metabólica y de las subsiguientes vías relacionadas con la hiperglucemia. Es necesario, por lo tanto, tener en cuenta que la NAD puede estar presente en forma simultánea con la PND periférica. Las formas sintomáticas son raras y se manifiestan en menos del 5% de los pacientes. A pesar de su relación con un incremento en el riesgo de mortalidad cardiovascular y su asociación con afectación de la calidad de vida, el significado de la NAD no ha sido dimensionado en su totalidad. La prevalencia informada varía ampliamente de acuerdo a la cohorte estudiada y los métodos de evaluación. En muestras seleccionadas al azar en individuos asintomáticos con DM, aproximadamente un 20% tuvo función autonómica cardíaca anormal. (1)

Evaluación del Sistema Nervioso Autónomo

Neuropatía Autonómica Cardíaca (NAC)

Las pruebas que evalúan los reflejos cardiovasculares son el patrón oro en el diagnóstico clínico de la disautonomía cardíaca. Estos tests tienen buena sensibilidad, especificidad y reproducibilidad y no son invasivos; son seguros, están estandarizados y su realización es relativamente sencilla. (9)

La primera maniobra clínica aconsejada es la medición de la frecuencia cardíaca; se la debe evaluar luego de haber mantenido al paciente en reposo durante 5 a 10 minutos; un valor igual o mayor a 90 latidos por minuto es signo de taquicardia y puede orientar a la presencia de compromiso vagal; siempre deben descartarse otras causas que la provoquen (hipertiroidismo, fiebre). Se recomienda realizar los tests autonómicos que evidencian el compromiso simpático vagal, y que fueran descriptos por Ewing y col. (10) si se dispone de las herramientas necesarias. Estos exámenes permiten investigar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en respuesta a distintos estímulos como son el cambio de decúbito, la maniobra de Valsalva y la respiración profunda. El análisis de los espacios R-R del electrocardiograma durante estas pruebas permite obtener los resultados que marcan la normalidad o anormalidad de las pruebas. De estos tests, la variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda tiene la mayor especificidad (alrededor de 80%). El daño simpático se puede objetivar buscando la hipotensión ortostática y realizando la maniobra de "hand-grip" o apretón manual de un dinamómetro o resorte calibrado durante 2 minutos. Es necesario tener en cuenta que existen variables confundidoras tales como medicamentos, estado de hidratación e hipoglucemia que deben ser consideradas para la realización de estos estudios. Las personas con DM que presentan signos o síntomas de disfunción autonómica como por ejemplo taquicardia inexplicada, hipotensión ortostática, pobre tolerancia al ejercicio, deberían ser evaluadas para la búsqueda NAC. Se aconseja la búsqueda de la disfunción cardíaca desde el diagnóstico en la DM 2 y luego de 5 años de evolución en la DM 1, especialmente en aquellas personas con riesgo elevado de NAC por mal control glucémico crónico, factores de riesgo cardiovascular, presencia de polineuropatía somática y complicaciones macro y microangiopáticas. (11)

Los valores normales de los 5 tests son los siguientes:

- Maniobra de Valsalva: = \geq 1.21
- Respiración profunda: = \geq 15 latidos
- Cambio de decúbito: = \geq 1.04

Hipotensión postural: caída de la tensión arterial sistólica menor a 20 mm. de Hg., sin taquicardia compensatoria luego del cambio de decúbito.

Hand-grip: ascenso de la tensión arterial diastólica igual o mayor a 15 mm. de Hg. luego de realizar el esfuerzo sostenido de apretar durante 2 minutos un resorte calibrado o usando un dinamómetro.

Se aconseja también medir el segmento QT; existe evidencia de la relación entre muerte súbita y la longitud del mismo; este segmento es indicador de la repolarización cardíaca y su regulación depende del sistema nervioso simpático; el valor normal del QT es $<$ a 440 milisegundos. (12) No

se cuenta con criterios diagnósticos sistematizados y estandarizados, por lo que la estadificación de la NAC es aún materia de debate. Se plantea que la presencia de un test cardiovagal identificaría presencia de la afectación posible o temprana y se propone que como mínimo 2 pruebas deben ser anormales para confirmar el diagnóstico de NAC. La existencia de hipotensión ortostática (asintomática o sintomática) junto con las pruebas de variabilidad de la frecuencia cardíaca anormales, apuntan a una condición severa o avanzada de compromiso autonómico cardíaco. (12)

Neuropatía del Aparato Digestivo.

Es importante aclarar que la sintomatología puede ser escasa y frecuentemente inespecífica, altamente variable y por razones que no son claras, intermitente. (13) El diagnóstico del compromiso del aparato digestivo debe apuntar a demostrar las alteraciones de la motilidad que lo caracterizan, teniendo en cuenta que existen otras patologías con sintomatología semejante, las que deben descartarse. En el interrogatorio se debe preguntar sobre la presencia de sensación de plenitud postprandial, constipación o diarrea. Un signo muy orientador es la hipoglucemia no relacionada con los horarios de las comidas. A nivel del esófago el estudio radiográfico contrastado puede mostrar dilatación leve, ondas peristálticas primarias reducidas y tránsito prolongado. La manometría intraluminal es más sensible. Estudios neuropatológicos del esófago han evidenciado cambios degenerativos en los troncos nerviosos de los plexos esofágicos y en la proximidad de los ganglios celíacos. (14) Los métodos utilizados para el diagnóstico de la gastroparesia incluyen: radiografía seriada esofagogastroduodenal con comida baritada, manometría, endoscopia digestiva alta; la escintigrafía (es el patrón oro) se realiza usando alimentos sólidos y líquidos marcados con radioisótopos, efectuando rastreos con gamma cámara. Se puede detectar el tiempo medio de vaciamiento medio de los líquidos que normalmente no debe pasar de 10 minutos; el de los sólidos suele ser más lento, no debiendo sobrepasar los 100 minutos. La estandarización de la comida de prueba ha sido mejorada, consistiendo en una ingesta baja en grasa, marcada con tecnecio 99. (15) El test del aliento espirado usando 13 C-acetato o ácido octanoico es una opción interesante, por lo menos como herramienta de detección. La ultrasonografía (bi o tridimensional) es un estudio no invasivo y la bidimensional ha sido validada para la medición del vaciamiento de líquidos y semisólidos. La obesidad, y la presencia de gas en el intestino, además de la necesidad de un operador experimentado, limitan la aplicación de su uso. Al diagnóstico de la diarrea neurogénica se arriba frecuentemente por exclusión de otras patologías como enfermedad celíaca, insuficiencia pancreática exócrina o sobreinfección bacteriana. La radiología simple es inespecífica y en los estudios contrastados se observa tránsito prolongado con variaciones en la luz intestinal, con segmentos dilatados y engrosamiento de la mucosa intestinal. (13)

Neuropatía genitourinaria.

La primera maniobra que se aconseja solicitar a los pacientes en los que se sospecha la presencia de vejiga neurogénica es la de cuantificar el volumen de la primera micción matinal: cifras mayores a 400 ml. hacen sospechar la presencia de esta alteración y justifican estudios complementarios; el más utilizado es la ecografía vesical con medición de residuo postmiccional; la cistotonometría permite medir las presiones intravesicales e intrauretrales. La flujometría urinaria y la medición de los potenciales de los nervios uretrales y de los esfínteres completan el diagnóstico. Dado que comparten la misma inervación autónoma, la presencia de vejiga neurogénica se acompaña habitualmente de disfunción sexual, por lo que es fundamental interrogar al respecto. Los procedimientos diagnósticos de la disfunción eréctil (DE) incluyen la historia médico quirúrgica del paciente, el interrogatorio sobre uso de fármacos con impacto en el área sexual, alcohol, tabaco y aspectos psicológicos. Se pueden utilizar cuestionarios validados para tal fin como el "Índice de función eréctil" que permiten caracterizar la frecuencia y la severidad de los síntomas. El test de tumescencia peneana nocturna, eco Doppler de los vasos del pene, los reflejos bulbo cavernosos, estudios de velocidad de conducción sensitiva, con medición de la latencia y amplitud de los nervios dorsales del pene, y potenciales evocados somatosensitivos de los nervios pudendos constituyen otras medidas diagnósticas de utilidad. (16) Todos estos estudios pueden ser útiles especialmente en aquellos pacientes que no responden a los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa. Las inyecciones de sustancias vasoactivas como la fentolamina y la papaverina permiten verificar si el compromiso es predominantemente vascular. Otro aspecto a considerar es la eyaculación retrógrada asociada a disfunción eréctil: la misma afecta más del 35% de los hombres con DM, asociándose a neuropatía sensitiva y autonómica. Hasta la fecha, la neuropatía autonómica ha sido considerada el mayor componente orgánico en la disfunción sexual producida por la DM. (17) La disfunción sexual femenina no cuenta con una sistemática de estudio, pero es lógico inferir su presencia en aquellas mujeres que presentan vejiga neurogénica y otros estigmas de neuropatía autonómica; es de utilidad preguntar sobre la existencia de dispareunia, especialmente en mujeres premenopáusicas. (18)

Disfunción sudomotora

El resultado de la disfunción sudomotora en la mitad inferior del cuerpo provoca la sequedad marcada de la piel de las extremidades. Las glándulas sudoríparas están inervadas por fibras C colinérgicas-simpáticas no mielinizadas postganglionares. La detección de su compromiso contribuye al diagnóstico de la disfunción autonómica de la PND. El QSART (quantitative sudomotor axon reflex test) detecta el daño producido por la polineuropatía en las fibras delgadas distales, con una sensibilidad de 75%. (19) Desde el punto de vista clínico es importante interrogar sobre

la falta de sudoración en la mitad inferior del cuerpo, habitualmente acompañada del exceso de transpiración en cabeza, cuello, axilas y tronco.

TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

Enfoque etiopatogénico

Hecho el diagnóstico de la PND se impone la intervención intensiva para intentar modificar la historia progresiva de esta complicación microvascular. Se plantea como 1° medida, la optimización del control glucémico (buscando valores de HbA1c menores a 7% en la medida de lo posible, pero evitando las hipoglucemias). De esta manera se interviene sobre el mecanismo primario etiopatogénico que es la hiperglucemia. Con respecto a las drogas disponibles en Argentina, una de ellas es el ácido tióctico, también conocido como ácido alfa lipoico; a esta sustancia anfibólica clasificada inicialmente como vitamina y que se sintetiza en los humanos principalmente en hígado y riñón en cantidades traza, se le han atribuido cuatro propiedades antioxidantes principales:

1. Habilidad para reducir especies reactivas derivadas del oxígeno.
2. Habilidad para regenerar antioxidantes endógenos.
3. Capacidad para reparar el daño tisular oxidativo.
4. Capacidad quelante.

El cuerpo de evidencia existente muestra el efecto benéfico antioxidante del ácido tióctico en los síntomas y signos neuropáticos, tanto en forma experimental y en varios ensayos clínicos controlados, especialmente por su actividad sobre el estrés oxidativo. (20) En un metaanálisis que incluyó los cuatro ensayos clínicos controlados más representativos de ácido tióctico en neuropatía diabética (Alpha-lipoic Acid in Diabetes Neuropathy -ALADIN I, ALADIN III-, Symptomatic Diabetic Neuropathy -SYDNEY- y Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy -NATHAN II-) se comparó la dosis de 600 mg/día en infusión intravenosa durante tres semanas (con descansos los fines de semana) contra placebo. (21) La población estudiada incluyó a 1258 pacientes y se demostró que la tasa de respuesta favorable fue superior en los pacientes tratados con el principio activo (52,7%) en comparación con los tratados con placebo (36,9%). Los pacientes que recibieron ácido tióctico experimentaron menor dolor y sensación de ardor y parestesias, y mejoría en el reflejo aquileo y sensibilidad al tacto (presión y punzadas). En el año 2011 fue publicado el último estudio

con este antioxidante: el Nathan I (22), donde se evaluó la administración oral de 600 mg/día durante 4 años en pacientes diabéticos con neuropatía. No se observaron cambios en los puntos finales primarios desde la línea de base, pero hubo una mejoría clínicamente significativa en las mediciones de empeoramiento y prevención de progresión de la PND. También se informó que el tratamiento fue bien tolerado. La benfotiamina (derivado de la tiamina, pero a diferencia de ésta, es de carácter liposoluble) tiene el potencial de corregir anomalías metabólicas inducidas por la hiperglucemia; puede bloquear la formación de hexosaminas, y al actuar sobre el gliceraldehído 3 P, disminuye la actividad de la Protein Kinasa C y la formación de productos avanzados de glicación no enzimática (AGE). (23) En el estudio BENDIP (24) evaluó la eficacia y seguridad de la benfotiamina en pacientes con polineuropatía diabética distal simétrica; los mismos recibieron por vía oral 300 mg, 600 mg. o placebo, durante 6 semanas. En el grupo que recibió la dosis más alta de la droga el puntaje de síntomas de neuropatía disminuyó un 17%, lo que corresponde con el alivio de al menos un síntoma de neuropatía y representa un resultado clínicamente relevante. El perfil de seguridad y tolerabilidad de la benfotiamina fue favorable.

Tratamiento de la Neuropatía Dolorosa

El dolor es una de las manifestaciones más perturbadoras de la PND; su tratamiento es a menudo difícil y el paciente debe saber que frecuentemente solo se logrará la reducción del mismo; en la actualidad se cuenta con una amplia oferta de drogas que ofrecen algún grado de alivio. La 1ª conducta que se debe establecer frente a un paciente con DM con dolor de tipo neuropático, es que el diagnóstico corresponde a una afectación sensitiva causada por la diabetes, para diferenciarlo de otras etiologías de dolor neurítico (compresión radicular, canal medular estrecho, afectación traumática, etc.) que justifique el o los síntomas.

Se mencionan a continuación los fármacos más frecuentemente utilizados:

- Analgésicos: se deben utilizar con precaución en el paciente diabético por las numerosas interacciones que presentan, teniendo en cuenta también la potencial hepatotoxicidad y las lesiones gástricas, además del riesgo de adicción cuando se utilizan opiáceos. No corresponde indicar AINES ya que no tienen efecto sobre el dolor neuropático; potencialmente pueden producir compromiso renal. El uso del paracetamol al que se le puede adicionar dextropropoxifeno o codeína cuando el paciente se encuentra muy sintomático suele brindar alivio. (25)
- Antidepresivos: el componente de la depresión suele observarse en los pacientes con dolor crónico; los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina y nortriptilina) han demostrado eficacia en la clínica. Este efecto beneficioso es independiente de su acción antidepresiva, pudien-

do deberse tanto a la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina y/o a un efecto directo sobre receptores opioides. Dado que presentan actividad anticolinérgica no es infrecuente que produzcan eventos adversos tales como sequedad de boca y retención urinaria. Por la prolongación del segmento Qt asociado a estas drogas, se puede observar aparición de arritmias, por lo que se aconseja la búsqueda de disautonomía cardíaca antes de indicarlas. Tanto la venlafaxina como la duloxetina (antidepresivos de acción dual) han demostrado efectos beneficiosos en el dolor neuropático. Esta última droga fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la neuropatía dolorosa; produce inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina y serotonina y mantiene estos neurotransmisores en el espacio intersináptico. Dosis de 60 y 120 mg diarios son eficaces para esta indicación; se describen como efectos colaterales más frecuentes la somnolencia y la inestabilidad. (26)

- Anticonvulsivantes: la carbamacepina y la deoxicarbazepina, en dosis de 200 a 600 mg./día, demostraron eficacia terapéutica. El gabapentín en dosis de 400 mg. a 3 g./día es otra droga que se indica en el dolor de la PND; los efectos colaterales más referidos, son mareos y somnolencia. En la actualidad la pregabalina (análogo químico del GABA inactivo en los receptores de este neurotransmisor) es la droga aprobada por la FDA para el tratamiento del dolor neuropático. Es un ligando de la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio voltaje dependiente; los efectos beneficiosos en el dolor neuropático se observan con dosis de 300 a 600 mg./d. Se mencionan como eventos adversos más frecuentes la somnolencia, el edema y el aumento de peso. (27) (28)
- Como droga de aplicación tópica se cuenta con la capsaicina, que es una sustancia contenida en varias especies de los ajíes capsicum y que fue aprobada para el dolor neuropático: en altas concentraciones (8%) la colocación de los parches produce desensibilización a noxas térmicas y químicas y a estímulos mecánicos con una modalidad dosis dependiente. (29) Puede provocar sensación de quemazón, estornudos y tos, erupción cutánea y eritema como efectos colaterales.
- Se mencionan enfoques no farmacológicos del dolor tales como la estimulación nerviosa transcutánea, o percutánea, la aplicación de ondas electromagnéticas de frecuencia modulada, el laser y la acupuntura. Es probable que el modo de acción de estas intervenciones esté relacionado con la liberación de opioides endógenos a nivel de la médula espinal. Los resultados informados son variables, pero se pueden considerar dentro del contexto global de las indicaciones. (30)

Debe tenerse en cuenta que la asociación de fármacos es habitualmente necesaria. Se debe implementar una combinación de fármacos racional con el objetivo de disminuir el dolor y al mismo tiempo, evitar los efectos colaterales con dosis mayores de una sola droga, ya que habitualmente son dosis dependiente. (20)

Tratamiento de la Neuropatía Autonómica

Se mencionarán las medidas sintomáticas más frecuentemente utilizadas en la gastroparesia, la hipotensión ortostática y la vejiga neurogénica.

Alteraciones de la motilidad gástrica

El objetivo del tratamiento es aumentar la velocidad de evacuación del estómago. Se demostró la utilidad de la metoclopramida y la domperidona si bien su eficacia disminuye con el tiempo de uso y deben mencionarse los efectos extrapiramidales de la 1° droga dada su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. El cinitapride también puede utilizarse. La eritromicina al ser agonista del receptor de motilina, favorece la evacuación gástrica. En situaciones de compromiso avanzado se indica por vía parenteral en el paciente internado. En etapa de investigación se menciona a los análogos sintéticos de la motilina, pero todavía se carece de evidencia sustentable. (13)

Tratamiento de la hipotensión ortostática

Frecuentemente el uso de medidas terapéuticas es innecesario porque la sintomatología es escasa y no plantea problemas en la vida cotidiana de los pacientes. En aquéllos en donde los síntomas con el cambio de decúbito están presentes (y en casos extremos pueden provocar lipotimias) las medidas de tipo mecánicas o la utilización de drogas vasoconstrictoras son las indicadas. Las primeras consisten en elevar la cabecera de la cama unos 10 a 12 cm. con lo que se logra reducir la presión sobre la arteria renal y promover un aumento de la excreción de renina con aumento del volumen sanguíneo. Debe aconsejarse evitar los cambios de posición en forma brusca. Otra medida útil es el uso de vendas elásticas en los miembros inferiores o de fajas que cubran hasta la zona costal. De esta forma se consigue disminuir la capacidad de expansión del lecho vascular cuando se produce el cambio postural. Desde el punto de vista de las indicaciones farmacológicas en primer lugar deben eliminarse los psicotrópicos y diuréticos. El tratamiento puede iniciarse con efedrina en dosis de 25 a 50 mg dos a tres veces diarias. Si no se obtienen buenos resultados, el uso de glucocorticoides (fludrocortisona en dosis iniciales de 1 mg. durante algunos días, para luego realizar un tratamiento de mantenimiento con 0,2 mg/d) mejora la hipotensión. También se puede utilizar midodrine en dosis de 2,5 mg a 5 mg. hasta 2 veces por día, que aumenta la presión sanguínea y el tono vascular, teniendo en cuenta los efectos colaterales derivados del agonismo sobre los receptores alfa 1 adrenérgicos. (14)

Vejiga neurogénica

Se busca mejorar la dinámica del vaciamiento vesical para evitar la permanencia de orina residual postmiccional que favorece las infecciones sobreagregadas. En algunos casos el paciente puede realizar el autocateterismo y luego se lo debe instruir para conseguir la reeducación miccional, orinando con programación horaria, en lugar de esperar la sensación consciente de la distensión de la vejiga. La compresión de la vejiga a través de la pared abdominal puede ayudar a disminuir el residuo, pero debe recordarse la posibilidad de aumentar el reflujo hacia los riñones. Agentes colinérgicos como el betanecol pueden facilitar el vaciamiento de la vejiga, pero ha habido pocos estudios controlados que confirmen su eficacia. La relajación del esfínter interno del cuello vesical puede conseguirse con bloqueantes alfa como el doxazosin en 1 ó 2 mg, dos a tres veces por día. (14)

CONCLUSIONES

La evidencia clínica y epidemiológica existente asevera la alta prevalencia de la neuropatía diabética; la misma es la más precoz y más frecuente de las complicaciones microvasculares. Se observa también el compromiso de las estructuras nerviosas en personas sin diabetes, pero con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y otros componentes del síndrome metabólico. Se resalta la necesidad de un diagnóstico temprano en la población con diabetes, para evitar los altos costos personales, familiares y laborales de este compromiso. El objetivo de máxima es el de la prevención, para lo que es necesario lograr que tanto el equipo de salud como los pacientes reciban la educación necesaria para evitar la neuropatía. Debe tenerse en cuenta que el compromiso abarca la totalidad del sistema nervioso y no solamente las extremidades. Dentro de la afectación del SNA el amplio campo de la disautonomía puede provocar un profundo impacto en la calidad y también en la expectativa de vida. Si no se ha podido prevenir la neuropatía, deberán implementarse las medidas farmacológicas etiopatogénicas y sintomáticas correspondientes, tendientes a enlentecer su evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- **Diabetic Neuropathy: A Position Statement**
by the American Diabetes Association.
Diabetes Care 2017;40:136–154
- 2- **Neuropatía en el contexto del Síndrome Metabólico y de la disglucemia no diabética.**
Comité de Neuropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes: Carolina Domínguez, Claudia Flores, Graciela Fuente, Concepción García, Marcela Giménez Rey, Solange Houssay, Fernanda Huber, Carlos Santillán, Raquel Urdaneta.
Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2015, Vol. 49:69-77
- 3- **Vinik A.:**
Diabetic neuropathies.
Med. Clin. North Am. 2004, jul 88 (4)947-949.
- 4- **Jadzinsky M., Fuente G.:**
Neuropatía diabética periférica y autonómica.
En Diabetes Mellitus 4º edición. Editor: Ruiz M. 2011 Cap. 32:595-612.
- 5- **Guía práctica en el manejo de la polineuropatía diabética. Neuralad 2010.**
Editores: Rosas Guzmán J., Odriozola A, Davidson JA. Participantes: Costa Gil J., Fuente G, García de los Ríos M, et. al. Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes.
Marzo 2010, Vol. XVIII, Sup.1.
- 6- **Costa Gil J., Fuente G.:**
Neuropatía Diabética en: Diabetes Mellitus. Visión Latinoamericana. 2009.
Editores Rosas Guzmán J., Lyra R., Cavalcanti N. Cap. 561, pag. 583-595.
- 7- **Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, Tesfaye S, Boulton AJ, Malik RA et al.**
Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy.
Diabetes 2007; 56:2148–2154.
- 8- **Dan Ziegler, Nikolaos Papanas, Andrey Zhivov, Stephan Allgeier, Karsten Winter, Iris Ziegler, et al, for the GDS Group.**
Early Detection of Nerve Fiber Loss by Corneal Confocal Microscopy and Skin Biopsy in Recently Diagnosed Type 2 Diabetes.
Diabetes 2014 Feb; DB_131819. <https://doi.org/10.2337/db13-1819>
- 9- **Vinik AI, Ziegler D.**
Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy.
Circulation 2007; 115:387–397.
- 10- **Ewing D., Clarke B:**
Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy.
Br. Med. J. 1982; 285:916.

- 11- **Tesfaye S., Boulton A., Dyck P., Freeman R., Horowitz M., Kempler P, et al.**
ON BEHALF OF THE TORONTO DIABETIC NEUROPATHY EXPERT GROUP Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments.
Diabetes Care 2012; 33 (10):2285-2293.
- 12- **Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH, EURODIAB**
Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus.
Diabetologia 2005; 48:164–170.
- 13- **Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS.**
American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis.
Gastroenterology 2004; 127:1592–1622
- 14- **Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R.**
Diabetic autonomic neuropathy.
Diabetes Care 2003, 26 (5):1553-79
- 15- **Christina Brock, Birgitte Brock, Anne Grave Pedersen, Asbjorn Mohr Drewes et al.**
Assesment of the cardiovascular and gastrointestinal autonomic complications of diabetes.
World J Diabetes 2016 August 25;7(16):321-332
- 16- **Hamdan FB, Al-Matubsi HY.**
Assessment of erectile dysfunction in diabetic patients.
Int. J. Androl. 2009; 32:176–185
- 17- **Malavige LS, Levy JC.**
Erectile dysfunction in diabetes mellitus.
J. Sex. Med. 2009; 6:1232–1247.
- 18- **Esposito K, Maiorino M, Bellastella J.**
Determinants of female sexual dysfunction in type 2 Diabetes.
International Journal of Impotence Research 2010; 22:179-184.
- 19- **Liatis S, Marinou K, Tentolouris N, Pagoni S, Katsilambros N.**
Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus.
Diabet. Med. 2007; 24:1375–1380.
- 20- **Consenso de expertos para el manejo de la neuropatía diabética.**
Félix M. Escaño-Polanco, Ariel Odriozola, Jaime Davidson, Hermelinda Pedrosa, Graciela Fuente, Gustavo Márquez, José Daniel Braver, Armando Pérez-Monteverde, Leon Litwak, Carlos Olimpo Mendivil, Luiz Clemente Rolim, Helena Schmid.
Revista ALAD, 2016, vol 6 (3)121-150

Neuropatía Diabética

- 21- **Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA.**
Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha lipoic acid: a meta-analysis.
Diabetic Medicine 2004; 21:114-121.
- 22- **Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton A, Vinik A, Freeman R, et al.**
Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN I trial.
Diabetes Care. 2011; 34 (9):2054-60.
- 23- **Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, et al.**
Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy.
Nat. Med. 2003;9:294-9.
- 24- **Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG.**
Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study.
Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 2008;116:600-6
- 25- **Neuropatía diabética dolorosa.**
Graciela Fuente.
Revista Sociedad Argentina de Diabetes, 2008, vol. 42, N° 3:224-227.
- 26- **Pritchett YL, McCarber BH, Watkin JG, Robinson MJ.**
Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile.
Pain Med. 2007 Jul-Aug;8(5):397-409
- 27- **Arezzo J, Rosenstock J, LaMoreaux L, Pauer L.**
Efficacy and safety of Pregabalin for treatment of painful of diabetic neuropathy.
A double blind placebo-controlled trial. BMC Neurology 2008;8:33.
- 28- **Nanna Brix Finnerup, Søren Hein Sindrup, Troels Staehelin Jensen.**
The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain.
Pain, 2010; vol 150:573-581
- 29- **Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults.**
Sheena Derry, Andrew SC Rice, Peter Cole, Toni Tan, R Andrew Moore.
First published: 13 January 2017. Editorial Group: Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub4
- 30- **Bosi E., Conti M., Vermigli C., Cazzeta G.:** Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005; 48:817-823.