



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S. O.D.

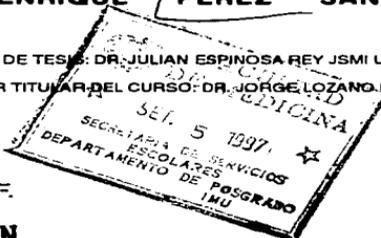
VALOR COMPARATIVO ENTRE EL INTERROGATORIO Y LA EXPLORACION FISICA INTENCIONADAS VS VELOCIDAD DE CONDUCCION NERVIOSA EN EL DIAGNOSTICO DE POLINEUROPATIA DIFUSA (SENSITIVO-MOTORA SIMETRICA DISTAL) EN DIABETICOS NO INSULINO-DEPENDIENTES DE RECIENTE DIAGNOSTICO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA
PRESENTA:
DR. ENRIQUE PEREZ SANCHEZ

TUTOR DE TESIS: DR. JULIAN ESPINOSA REY JSMI U-110
PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. JORGE LOZANO FLORES

MEXICO, D.F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



1997

112275

Handwritten notes and stamps in the top right corner.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANIZACION CENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

VALOR COMPARATIVO ENTRE EL INTERROGATORIO Y LA EXPLORACION FISICA INTENCIONADAS VS VELOCIDAD DE CONDUCCION NERVIOSA EN EL DIAGNOSTICO DE LA POLINEUROPATIA DIABETICA DIFUSA (SENSITIVO-MOTORA, SIMETRICA DISTAL) EN DIABETICOS NO INSULINO-DEPENDIENTES DE RECIENTE DIAGNOSTICO.

Esta tesis fue aprobada y registrada, en Octubre de 1995, ante la subdirección de Investigación del Hospital General de México con la clave DIC/95/308/03/093, para su realización, con la aprobación de las Comisiones de Investigación y Ética del mismo.

El contenido y presentación son responsabilidad exclusiva del autor y del tutor de la misma. Su reproducción total o parcial necesita autorización escrita de ambos.

AUTOR

DR. ENRIQUE PEREZ SANCHEZ
RESIDENTE MEDICINA INTERNA
JUNIO DE 1997

TUTOR DE TESIS

DR. JULIAN ESPINOSA REY
Jefe de Servicio de Medicina Interna
U-110 Hospital General de México
30-JUNIO DE 1997

DR. JORGE LOZANO FLORES
Jefe del Curso de Posgrado de
MEDICINA INTERNA

FECHA 21 de Julio 1997

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DES CENTRALIZADO

JUL 10 1997

DIRECCION DE INVESTIGACION

Unidad de Epidemiología Clínica
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

AGRADECIMIENTO

A mi maestro Dr. Jorge Lozano Flores,
por continuar dedicando su vida a la enseñanza
de la medicina. Por permitir formarme como
Médico Internista, bajo el auspicio de su educación.

A mi maestro Dr. Julian Espinosa Rey,
por permitirme ser su amigo y al mismo
tiempo enseñarme el profesionalismo con
el que se debe trabajar como Internista.
Gracias por brindarme en forma incondicional
parte de su tiempo para concluir con éxito
mi tesis.

A mis Padres José y Gabina
A mi padre por enseñarme con el ejemplo
que en la vida hay cosas que valen la pena
y que estas solo se consiguen con arduo
trabajo y con honestidad.
A mi madre por enseñarme que en la vida
como en mi profesión el amor se da sin
esperar nada a cambio.
A ambos gracias por darme la vida, por
guiarme por el buen camino, por su apoyo
incondicional en todas las etapas de mi
vida y en la finalización de mi especialidad.
Gracias por darme la vida y de vivir esta
bajo la protección de su hogar.

**POLINEUROPATIA
DIABETICA
DIFUSA
(PERIFERICA DISTAL,
SENSITIVO-MOTORA)**

Dr. Enrique Pérez Sánchez R3MI

CONTENIDO:

	PAGINA
1. Introducción	4
2. Definición	8
3. Clasificación	13
4. Epidemiología	16
4.1 Polineuropatía diabética difusa subclínica	16
4.2 Polineuropatía diabética difusa clínica	17
5. Patología	19
6. Fisiopatología	31
7. Manifestaciones clínicas	45
8. Diagnóstico	56
9. Tratamiento	65
9.1 Tratamiento causal	65
9.1.1. Factores nutricionales y alcohol	65
9.1.2. Control de Glucemia	66
9.1.3. Inhibidores de la aldosa reductasa	66
9.2. Tratamiento sintomático	70
9.2.1. Control del dolor	70
9.2.2. Neuropatía asintomática	73
10. Bibliografía	74
PROTOCOLO DE INVESTIGACION	80
Titulo	81
Subtitulo	81
Resumen	81
Introducción	82
Planteamiento del Problema	82
Justificación	83
Hipótesis	83
Objetivos	83
Metodología	84
a) Población y Tamaño de la Muestra	84
b) Criterios de inclusión	85
c) Criterios de exclusión	85
d) Criterios de eliminación	85
e) Variables	85
Procedimientos	85
Resultados y análisis estadístico	86
Conclusiones	103
Bibliografía	105

**POLINEUROPATIA
DIABETICA
DIFUSA
(PERIFERICA DISTAL,
SENSITIVO-MOTORA)**

INTRODUCCION

INTRODUCCION:

La polineuropatía diabética difusa (simétrica distal, sensitivo-motora) es una complicación tardía de la Diabetes Mellitus, considerada típicamente como un acompañante silencioso grave, que el médico debe buscar en forma intencional sin esperar que se manifieste sola.(1,2,4,5)

Este tipo de polineuropatía es una complicación común, incapacitante, y que responde mal al tratamiento.(3) Aunque afecta con mayor frecuencia a los nervios periféricos, puede alterar cualquier porción del sistema nervioso, y por lo tanto, tiene una variedad casi ilimitada de manifestaciones clínicas. Se caracteriza por una distribución no segmentaria.(1,2,5) Puede ser de predominio metabólico (vía el sorbitol), que es reversible, o de predominio vascular, que es menos susceptible al tratamiento.(2,5)

En 1798, Rollo hizo la primera descripción de síntomas neuropáticos en pacientes diabéticos. Desde entonces ha quedado demostrado que el sistema nervioso periférico, somático y autónomo, son los sitios donde aparecen complicaciones crónicas de la diabetes mellitus.(2,3,4,5)

Como las lesiones ocurren en grado, forma y sitio muy variables, ocasionan gran diversidad de presentaciones clínicas. Estas suelen conformar síndromes relativamente bien definidos de neuropatía periférica, somática y autónoma, focal o difusa.(2,3,4,5)

La forma clínica más común es la polineuropatía periférica difusa (sensitivo-motora, simétrica distal) o polineuropatía crónica distal, a veces asociada con neuropatía autónoma; es la complicación crónica más frecuente de la diabetes mellitus y constituye por sí misma, el principal factor de riesgo de amputación de miembros inferiores en los pacientes con esta enfermedad, quienes continúan requiriendo tal intervención con una frecuencia mayor que los individuos sin diabetes.(2)

Se han descrito numerosas variantes en relación con los sitios anatómicos afectados y las alteraciones funcionales observadas. Puede haber alteraciones en cualquiera de las estructuras del sistema nerviosa excepto en el cerebro, médula espinal, ganglios, y placas motoras. (2,3,4,5)

Histológicamente se han descrito daños en los tejidos que forman parte de los haces nerviosos, en especial en el tejido neural, vaina de Schwann, y microvasculatura adyacente.(2,3,4) Este daño consiste en pérdida focal y difusa de las fibras nerviosas, con desmielinización secundaria que se asocia con otras anomalías del tejido conjuntivo endoneural y de los microvasos.(2,3,4,5)

Se han identificado anomalías en la microvasculatura nerviosa, entre ellas, oclusión o aumento de la permeabilidad de los vasos, hecho que afecta el funcionamiento vascular y ocasiona, en el primer caso, una disminución en la eficiencia de la oxigenación, y en el segundo, la aparición de edema. Otras alteraciones encontradas son hiperplasia vascular que provoca compresión mecánica de las fibras nerviosas y afectan su funcionamiento.(1,16,21,22,23,24)

La hipótesis fisiopatológica actual indica que la polineuropatía diabética difusa es causada por cambios metabólicos, relacionados con el efecto a largo plazo de deficiencia de insulina e hiperglucemia crónica, activando así a la aldosa reductasa y la vía de los polioles, que se asocian con anomalías predecibles a largo plazo, consistentes en disminución progresiva del número de fibras nerviosas (axones) y alteraciones secundarias de la mielina y otras estructuras del nervio.(2,3,4,5) Se considera, por lo tanto, que la corrección de la hiperglucemia, la administración de inhibidores de la aldosa reductasa o el empleo de otros métodos que permitan limitar la glucosilación no enzimática de proteínas, evitan la reducción progresiva del número de fibras nerviosas y la distorsión de la morfología del nervio, al corregir los trastornos metabólicos básicos y promover un microambiente en el que se permite que los nervios recuperen y mantengan su capacidad de repararse a sí mismos.(2,3)

Los trastornos sensitivos y motores que experimentan los pacientes se deben a alteraciones de las células nerviosas y las células gliales que las rodean. Entre los daños tisulares se pueden mencionar cambios en la composición de la mielina que funciona como aislante y acumulación anormal de glucosa y glucógeno en las terminaciones nerviosas, disminución de la actividad de enzimas específicas y alteraciones en las concentraciones iónicas de los electrolitos que altera el potencial eléctrico necesario para la conducción nerviosa. Todas las alteraciones se deben a la acumulación del sorbitol producido por la vía metabólica de los polioles con la participación de la **aldosa reductasa**.(2,3,4)

Lamentablemente, tanto la hiperglucemia crónica como la polineuropatía difusa suelen ser vistas con indiferencia. Esta última suele producir pérdida de la sensibilidad propioceptiva y dolorosa, que pasa desapercibida para el paciente. Con el tiempo, se producen cambios en la distribución del peso que es soportado por las diferentes partes del pie y aparecen áreas expuestas a mayor presión y fricción, las cuales llegan a ulcerarse sin que el paciente se de cuenta, por ser insensibles al dolor. Lesiones pequeñas de otro origen también pueden progresar por no causar dolor.(1,2,3)

La hiperglucemia crónica, aún la que suele clasificarse como moderada, es la causa fundamental de las alteraciones metabólicas y microvasculares que dan lugar a los cambios funcionales y estructurales que caracterizan a la polineuropatía diabética difusa. Por lo tanto, se debe adquirir una nueva actitud, menos indiferente, frente a este tipo de pacientes.(2)

La relación entre la neuropatía diabética y la ulceración del pie fue reconocida por un médico británico hace casi un siglo: Pryce, quien decía que "es muy evidente que la causa del mal perforante plantar es una degeneración del nervio periférico", y que la "diabetes misma puede jugar una parte activa en el origen de esta alteración". Hace 50 años, Joslin descubrió que el desarrollo de lesiones en el pie no era una consecuencia inevitable de la diabetes, y que la mayoría de los problemas eran evitables. Sin embargo, las estadísticas de las afecciones del pie son deprimentes. Las úlceras del pie, en pacientes diabéticos, se han convertido en la causa más común de hospitalización en muchos países. La mayoría de la úlceras del pie diabético se deben a una combinación de causas, y la neuropatía es una de las más importantes. (2,3)

Los conceptos actuales acerca de la polineuropatía diabética difusa da base a recomendar el mejor control posible de la glucemia en todos los diabéticos, la corrección de los trastornos metabólicos asociados o secundarios y la identificación de los signos tempranos de esta neuropatía, para iniciar oportunamente el tratamiento específico e intensificar la vigilancia y la educación del paciente, con objeto de evitar lesiones que, al complicarse, llevan a la pérdida de una extremidad o de la vida. (3)

Debería ser posible alcanzar uno de los objetivos de la reunión de St Vincent: reducir 50 % el número de amputaciones de los pacientes diabéticos. Este propósito sólo se cumplirá si reconocemos que los individuos con pies insensibles han perdido su señal de alerta, esto es, el dolor, que es lo que comúnmente los conduce al médico. (3,5) Por ello es deber de todos los médicos que están al cuidado de enfermos con diabetes, anticiparse al problema, identificar a los enfermos que se encuentran en riesgo y, lo más importante, quitarles los zapatos y los calcetines al inspeccionar sus pies regularmente. (3)

**POLINEUROPATIA
DIABETICA
DIFUSA
(PERIFERICA DISTAL,
SENSITIVO-MOTORA)**

DEFINICION

DEFINICION:

La polineuropatía diabética difusa se define como la alteración de la función de los nervios periféricos, somáticos o autónomos, que ocurre en pacientes diabéticos en ausencia de otras causas de neuropatía periférica.(1,3,6)

La polineuropatía diabética difusa clínica se define como los síntomas de un trastorno nervioso periférico asociado con signos anormales (p. ej., reflejos aquileos disminuidos) o estudio objetivos anormales (p. ej., estudios de conducción nerviosa), sin manifestación de otras causas de neuropatía.(3,6,7)

La polineuropatía diabética difusa subclínica se define a partir de los mismos criterios, pero sin la presencia de síntomas. Este último grupo es relativamente grande y aunque no refieren síntomas, si presentan signos claros de deficiencia funcional de los nervios periféricos sensitivos y/o motores.(3,6,7)

En el diagnóstico de la polineuropatía diabética difusa, los científicos en las universidades o los médicos en un hospital de especialidades tienen la capacidad de llevar a cabo un conjunto de pruebas de alta tecnología, ¿pero que hay acerca del médico general?. El tiene que trabajar con sus manos, sus ojos, los oídos y tal vez algunos instrumentos sencillos.(1,2,3,6,7) Ya se han definido claramente los procedimientos diagnósticos para el trabajo científico y para la práctica clínica cotidiana aún no.(6,7,9) Por este último aspecto, en Europa, se ha considerado que hace falta una definición clínica de la polineuropatía diabética difusa, relativamente fuerte, que le permita a los médicos generales y especialistas satisfacer las aspiraciones de la reunión de St Vincent en lo que respecta a las amputaciones.(7) Estas definiciones están ligeramente perjudicadas, pero generalmente se pueden dividir las neuropatías en poli y mononeuropatías. En la práctica clínica, cuando vemos pacientes diabéticos, sobre una base cotidiana, la polineuropatía difusa es la que más nos cuesta problema en cuanto al diagnóstico y tratamiento.(9)

Recordemos que, en la práctica clínica, se trata de un diagnóstico clínico. Este se basa fundamentalmente en la historia clínica. La reunión en San Antonio, cuyos resultados fueron publicados en 1988, se dijo como definición, que la polineuropatía diabética difusa era un término descriptivo de un trastorno demostrable después de la exclusión de otras causas de neuropatía y que podría tener manifestaciones somáticas y/o autonómicas.(6,9)

En esta declaración de consenso se continuó diciendo que para obtener la definición clínica y una clasificación completa de dicha neuropatía, recomendaban por lo menos una medida de cada uno de los siguientes: síntomas, signos, estudios electrodiagnósticos, pruebas sensitivas cuantitativas y pruebas de la función autonómica. Estas tres últimas no están accesibles para la mayoría de los médicos en ejercicio activo de su profesión en nuestro país, que ven pacientes diabéticos sobre una base de día tras día.(7)

EVALUACION PARA DEFINIR LA POLINEUROPATIA DIABETICA DIFUSA(72)

1. Síntomas.
2. Signos.
3. Umbral vibratorio (UV).
4. Pruebas electrofisiológicas.
 - Sensitivas.
 - Motoras.
 - Autonómicas.
5. Morfometría - de la biopsia.

Evidentemente, en la historia clínica se espera que todos los médicos puedan evaluar los signos y síntomas que causan déficits neurológicos. Las pruebas sensitivas cuantitativas (pruebas vibratorias y térmicas) generalmente no están accesibles al médico general con interés en la polineuropatía diabética difusa. La mayoría de los médicos, en hospitales, tendrían acceso a las pruebas electrofisiológicas, pero no siempre las emplearían para determinar la función sensitiva y motora y probablemente tampoco para determinar las funciones autonómicas. Obviamente, sólo los que se dedican a hacer estudios detallados tomarían biopsias de los nervios.(7,8,9,72)

De modo que un grupo de investigadores del continente europeo y de América del norte se han reunido en dos ocasiones para expresar algunas sugerencias en cuanto a lo que deberíamos emplear para una definición clínica de la polineuropatía difusa, sencilla, pero relativamente fuerte.(8) Se considera que, de todas las pruebas cuantitativas, las pruebas de conducción nerviosa fueron las más útiles. ¿por qué es esto? Bien, Peter Dyck demostró que el uso de la conducción nerviosa, en la evaluación de la terapia para la prevención o el alivio de la polineuropatía difusa, es el mejor de los estudios electrofisiológicos, porque las anomalías de este estudio de función nerviosa están asociadas con la severidad de los síntomas y déficits neuropáticos. Además, si examinamos la reproducibilidad de los parámetros a evaluar, los más fidedignos de todos son las velocidades de conducción de los nervios, tanto sensitivos como motores. Su variación es la mínima.(71,72)

En las pruebas térmicas, el coeficiente de variación puede ser muy alto. La velocidad de conducción nerviosa es reproducible y está accesible a los médicos especialistas.(71) En los casos relativamente tardíos de polineuropatía, y de acuerdo con múltiples estudio de neuropatía, la velocidad de conducción nerviosa sí está correlacionada con el daño estructural.(60,72) Bob Young y Dan Ziegler(10) han demostrado que los déficits de la conducción nerviosa son útiles en la predicción del desarrollo ulterior de polineuropatía clínica. Por lo tanto, se hicieron propuestas para las definiciones de la polineuropatía diabética difusa clínica y subclínica. En la primera, las anomalías en cualesquiera dos de las cuatro siguientes categorías serían suficientes para establecer el diagnóstico: síntomas neurotrópicos, signos sensitivos anormales, signos motores anormales y anomalías electrofisiológicas. Esto le da al médico la opción de utilizar una prueba cuantitativa si está a su disposición, pero también le permite el diagnóstico de la neuropatía sobre bases clínicas.(72)

Además, sabemos que algunos pacientes progresan hasta ulceración del pie insensible sin haber experimentado síntomas nunca. Por lo tanto, un diagnóstico de neuropatía diabética puede ser formulado basándose exclusivamente en los signos anormales, si se trata de signos sensitivos y motores anormales.(3,8,72)

POLINEUROPATIA DIABETICA DIFUSA CLINICA

a) Síntomas:

- Dolor urente.
- Dolor fulgurante.
- Parestesias.
- Disestesias.
- Entumecimiento/insensibilidad de los pies.

b) Signos sensitivos anormales:

- Pérdida de:
 - Tacto fino.
 - Sentido térmico.
 - Percepción de la vibración.
 - Sensación al pinchazo de un alfiler.

c) Signos motores anormales:

- Emaciación de músculos pequeños.
- Ausencia de reflejos del tobillo.

d) Anomalías electrofisiológicas: DE = desviación estándar

- Velocidad de conducción nerviosa X - 2 DE del valor normal de edad comparable.
- Potencial de acción nerviosa X - 2 DE del control de edad comparable.

POLINEUROPATIA DIABETICA DIFUSA SUBCLÍNICA

Anormalidades en cualquiera dos de las tres siguientes categorías:

- a) Anormalidades electrofisiológicas.
- b) Umbral de la percepción vibratoria determinado por métodos cuantitativos.
- c) Umbral de la percepción térmica determinado por métodos cuantitativos.

Durante toda esta reunión, se consideró que, de todas las pruebas cuantitativas, las pruebas de conducción nerviosa fueron las más útiles para definir a la polineuropatía diabética difusa.

**POLINEUROPATIA
DIABETICA
DIFUSA
(PERIFERICA DISTAL,
SENSITIVO-MOTORA)**

CLASIFICACION

CLASIFICACION.

Desde el punto de vista clínico, la neuropatía diabética puede dividirse en somática y visceral o autónoma, pero ninguna clasificación es satisfactoria porque participan nervios sensitivos, motores y autónomos en diversas combinaciones por lo que los síntomas muchas veces están mezclados. (7,8,9) Se considera que la neuropatía diabética no es una entidad única, sino que engloba varios síndromes diferentes, los cuales son manifestaciones del tipo de fibra nerviosa afectada y del sitio de la lesión.(9)

La polineuropatía diabética difusa puede ser clínica o subclínica dependiendo de si las pruebas objetivas, de alteración de la función del nervio periférico, se acompañan o no de signos, síntomas, o ambos.(6,8,9) La neuropatía clínica a su vez se subdivide en síndromes de acuerdo a la distribución anatómica de la afección del sistema nervioso periférico. Estos síndromes se agrupan dentro de dos categorías generales: **neuropatía difusa (periférica asimétrica, distal sensitivo-motora) y neuropatía focal.**(8) (Cuadro 1)

Aunque cada síndrome tiene una presentación clínica y un curso característico, algunos casos no se pueden clasificar en forma rígida, porque los síndromes de neuropatía suelen coexistir y sobreponerse en un mismo paciente. Las neuropatías difusas son las más comunes, tienden a ser crónicas y suelen ser progresivas. Las neuropatías focales más bien son raras, de aparición aguda, curso corto y frecuentemente autolimitadas.(8)

CUADRO 1.

Clasificación clínica de Neuropatía Diabética

1. NEUROPATIA SUBCLINICA:

(Las pruebas de función neurológica son anormales pero no hay síntomas y déficit neurológicos detectables en el examen clínico que indiquen la presencia de neuropatía difusa o focal.)

- a) Pruebas electrodiagnósticas anormales (disminución de la velocidad de conducción nerviosa, disminución de la amplitud de potenciales evocados musculares o nerviosos, aumento del tiempo de latencia).
- b) Pruebas sensoriales cuantitativas anormales (vibratoria-táctil, térmicas, y otras).
- c) Pruebas de función autonómica anormales (disminución o pérdida de arritmia sinusal en respuesta a estímulos, disminución de función sudoromotora, aumento de latencia pupilar).

2. NEUROPATIA CLINICA:

a) Neuropatía difusa:

- 1) Polineuropatía sensitivo-motora simétrica distal.**

b) Neuropatía autonómica:

- 1) Función pupilar anormal.**
- 2) Alteración de la función sudoromotora.**
- 3) Alteración de la función genitourinaria.**
- 4) Alteración de la función cardiovascular.**
- 5) Alteración de la función gastrointestinal.**
- 6) Incapacidad para percibir el desarrollo de hipoglucemia.**

c) Neuropatía focal:

- 1) Mononeuropatía.**
- 2) Mononeuropatía múltiple.**
- 3) Plexopatía.**
- 4) Radiculopatía.**

**POLINEUROPATIA
DIABETICA
DIFUSA
(PERIFERICA DISTAL,
SENSITIVO-MOTORA)**

EPIDEMIOLOGIA

EPIDEMIOLOGIA:

Los estudios sobre la incidencia, prevalencia, predominio y progresión de la polineuropatía diabética difusa no han proporcionado resultados uniformes debido a diferencias en los pacientes incluidos y en la definición de neuropatía utilizada, así como la dificultad de determinar cuándo empezó realmente la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID). Se considera que la incidencia de la polineuropatía diabética difusa es de 62 % cuando es definida basándose en síntomas sugestivos, de 55 % con signos y a 100 % en estudios electrofisiológicos del tipo de la velocidad de conducción nerviosa. (10,11,12)

No se conoce la prevalencia real de la polineuropatía difusa en la población diabética, pues depende en parte de los criterios diagnósticos aplicados. Por ejemplo, el estudio de la velocidad de conducción nerviosa mostró trastornos funcionales en el 71% de un grupo seleccionado de diabéticos. La prevalencia de polineuropatía difusa clínica es considerablemente menor y no constituye un problema potencialmente peligroso para la vida como lo es la neuropatía diabética. (10,11)

Todavía son pocos los estudios que analizan en detalle la naturaleza progresiva de la polineuropatía diabética difusa clínica. Sin embargo, un estudio longitudinal de una serie extensa de pacientes revela un aumento anual prácticamente lineal en la incidencia acumulativa que iba de 8 % al establecer el diagnóstico de la DMNID, hasta 50 % después de 25 años de padecerla. Así pues, parece lógico advertir que las anomalías en la conducción nerviosa son bastante comunes entre todos los pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente, en tanto que los síntomas acompañados por signos objetivos o función anormal ocurren en 10 a 50 % de los pacientes. Tanto la frecuencia de mediciones objetivas (velocidad de conducción nerviosa), como los síntomas de la polineuropatía difusa están relacionados con la duración de la enfermedad. (10)

Polineuropatía diabética difusa subclínica

Se han demostrado alteraciones de la velocidad de conducción nerviosa desde el comienzo de la DMNID. En un estudio de 108 pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) asintomáticos en cuanto a datos relacionados con polineuropatía difusa, mayores de 50 años de edad, seguidos en forma sistemática, se encontró conducción nerviosa anormal en el nervio peroneo en 8 % de los pacientes al hacer el diagnóstico de diabetes mellitus, en el 14 % después de un año de seguimiento, en 27 % en los pacientes en tiempo de 2 a 5 años de duración y en el 48 % de los mismos a 5 años de duración.

Estos datos indican, además, la naturaleza progresiva de las anomalías de la conducción nerviosa y una notable disminución de la misma en un período relativamente corto.(13)

Muchos otros estudios de pacientes con DMNID han encontrado alteraciones del sistema nervioso periférico manifestadas por pruebas anormales electrofisiológicas prácticamente en el 100 % de los diabéticos a menos de 5 años de evolución de la misma, aunque en la mayoría no había signos ni síntomas.(13)

La polineuropatía diabética subclínica, resulta ser muy frecuente cuando se le busca. En un estudio clínico, se seleccionaron pacientes con DMNID de menos de 15 años de duración, sin manifestaciones de neuropatía diabética de suficiente gravedad como para requerir de atención médica, para ser incluidos en una investigación clínica. En 278 de estos pacientes el examen clínico cuidadoso detectó polineuropatía difusa asintomática en el 39 %.(11,13)

Polineuropatía diabética difusa clínica

Los síntomas de polineuropatía difusa pueden estar presentes hasta en el 60 % de los pacientes con DMNID al momento del diagnóstico de la diabetes, pero la mayor prevalencia de esta neuropatía diagnosticada por signos ha sido del 55 %. Al estudiar la presencia de polineuropatía difusa en pacientes con DMNID, examinados en la comunidad, se encontró una incidencia acumulativa de polineuropatía difusa de 4 % después de 5 años y 15 % después de 20 años de diabetes, con un tiempo promedio para desarrollar neuropatía después del diagnóstico de diabetes de 9 años.(10,11,12) Pirart informó una prevalencia general de polineuropatía clínica menor del 10 % en el momento del diagnóstico de diabetes, que aumentó en forma progresiva con el tiempo hasta 40 % después de 20 años evolución. En este estudio la prevalencia fue aún mayor en pacientes con control pobre de la glucemia.(10,11,12,19)

Si bien algunos autores consideran que la incidencia y la prevalencia podrían ser menores, no hay duda que la polineuropatía diabética difusa es un problema extremadamente frecuente. Es raro encontrarla antes del quinto año de diabetes, excepto en pacientes con DMNID en quienes no se puede excluir la presencia de hiperglucemia previa no detectada.(10,11,12) En general, la incidencia y la gravedad de la polineuropatía difusa guardan relación con la edad del paciente, duración de la diabetes y grado de control de la glucemia.(10,11,12,34,35)

**POLINEUROPATIA
DIABETICA
DIFUSA
(PERIFERICA DISTAL,
SENSITIVO-MOTORA)**

PATOLOGIA

PATOLOGIA

En la polineuropatía diabética difusa el cambio patológico más importante es la pérdida de fibras nerviosas mielinizadas (axones) y no mielinizadas (cuadro 2). Los nervios distales se afectan más que los proximales y existen lesiones ultraestructurales sutiles que sugieren una degeneración axonal primaria que afecta en forma selectiva a los axones más largos.(3,16,17,20) (cuadro 2)

CUADRO 2.

Lesiones características en la Polineuropatía Diabética Difusa.(16,17,20,24,29)

- Pérdida progresiva de fibras nerviosas (degeneración axonal primaria, axonopatía diabética).
- Desmielinización segmentaria (destrucción de células de Schwann)
- Desmielinización paranodal (iniciada por separación axoglial).
- Microangiopatía diabética de capilares neurales.
- Proliferación de tejido conjuntivo endoneural.

Adicionalmente, se encuentra desmielinización segmentaria paranodal, así como proliferación del tejido conjuntivo endoneural que incluye engrosamiento y duplicación de las membranas basales subperineural y vascular.(14) La desmielinización segmentaria puede ser primaria, por pérdida de células de Schwann individuales, o secundaria resultante de las respuestas a los cambios en el calibre axonal. La desmielinización paranodal puede estar relacionada con alteraciones de las uniones entre las células de Schwann y los axones, que se han descrito bajo el nombre de separación axoglial.(16,17,20)

Se ha descrito engrosamiento de la membrana basal de los capilares endoneurales (vasa vasorum) en la polineuropatía diabética difusa, pero se desconoce su importancia para determinar la gravedad de la neuropatía. Por otro lado, aunque son muy escasos, los estudios anatomopatológicos de nervios de pacientes con neuropatía diabética focal en ocasiones han revelado oclusión de los vasa vasorum.(18,22,23,32,33)

Anatomo e histopatología de la neuropatía diabética:(20)

Una de las más recientes clasificaciones de la neuropatía diabética, basada fundamentalmente en criterios anatomopatológicos, es la siguiente:

1. Polineuropatía simétrica distal:
 - a) Sensitivo y/o motora y vegetativa (autonómica).
2. Neuropatía simétrica proximal.
3. Neuropatía asimétrica (> 25 % de diferencia entre ambos lados):
 - a) Craneal.
 - b) Del tronco: radiculopatía o mononeuropatía.
 - c) Afectación del plexo lumbosacro ó mononeuropatía de las extremidades (amiotrofia diabética, neuropatía femoral, neuropatía del plexo lumbosacro).
 - d) Mononeuropatía múltiple.
 - e) Neuropatía por compresión (p. ej., síndrome del túnel del carpo).
 - f) Lesión isquémica de nervio por oclusión arterial aguda.
4. Neuropatía asimétrica y polineuropatía simétrica distal.

***** Basada en criterios anatómicos (localización: craneal, en el tronco, en extremidades simétrica o no; proximal, o distal; en el sistema nervioso periférico de la vida de relación o bien en el vegetativo; en el sistema sensitivo o en el motor) y en la patología asociada.(20)

En pacientes con neuropatía diabética se han descrito alteraciones histopatológicas en la médula espinal, en las raíces anteriores y posteriores de esta y sus ganglios, en nervios periféricos y en la placa motora. Estas alteraciones parecen ser el resultado del efecto lesivo independientemente de la diabetes sobre los axones, las células de Schwann y los vasa vasorum.(20)

Alteraciones histopatológicas en la polineuropatía diabética difusa, en las estructuras que se indican:(14,16,17,18,20,21,22,23,24,30,32,33)

ALTERACIÓN LOCALIZADA EN:	DESCRITA EN:
1. PERINEURO	HUMANOS
1. Engrosamiento de la membrana basal de las células perineurales.	paciente diabético.
2. Acumulación de glucógeno en las células perineurales.	ratas diabéticas por estreptozocina.

Alteraciones histopatológicas en la polineuropatía diabética difusa, en las estructuras que se indican: (14,16,17,18,20,21,22,23,24,30,32,33)

ALTERACION LOCALIZADA EN:	DESCRITA EN:
II. ENDONEURO	HUMANOS
1. Edema endoneural.	sin especificar etiología de la diabetes, ratas diabéticas por estreptozocina, ratas diabéticas por aloxano.
III. FIBRAS MIELINICAS	HUMANOS
1. Acumulo ("cluster") de axones con vaina de mielina en células de Schwann.	pacientes diabéticos.
2. Pérdida de las fibras mielínicas de pequeño y gran calibre.	pacientes diabéticos.
IV. FIBRAS AMIELINICAS	HUMANOS
1. Axones aplanados.	pacientes diabéticos.
2. Pérdida de fibras amielínicas de pequeño y gran calibre.	pacientes diabéticos.
V. AXÓN	HUMANOS
1. Degeneración axonal distal.	pacientes diabéticos, ratas diabéticas, sin especificar etiología de la diabetes.
2. Tumefacción axonal focal.	ratas diabéticas, sin especificar etiología de la diabetes.
3. Atrofia axonal.	pacientes diabéticos.
4. Cuerpos amiláceos intra-axonales.	pacientes diabéticos.
5. Aumento del número de mitocondrias en el axón.	pacientes diabéticos.
6. Aumento del calibre del axón.	pacientes diabéticos.
7. Brotes axonales.	pacientes diabéticos.
8. Estructuras vesiculares en el axón.	pacientes diabéticos.
VI. CELULA DE SCHWANN	HUMANOS
1. Hiperplasia e hipertrofia celulares.	pacientes diabéticos.
2. Retracción celular.	ratas diabéticas, sin especificar etiología de la diabetes.
3. Engrosamiento de la membrana basal.	pacientes diabéticos.
4. Acumulación de filamentos en la membrana basal.	pacientes diabéticos, ratas diabéticas, sin especificar etiología de la diabetes.
5. Estructuras en el bulbo de cebolla ("onion bulbs").	pacientes diabéticos.

Alteraciones histopatológicas en la polineuropatía diabética difusa, en las estructuras que se indican: (14,16,17,18,20,21,22,23,24,30,32,33)

ALTERACION LOCALIZADA EN:	DESCRITA EN:
6. Gránulos "pi" en las célula de Schwann.	pacientes diabéticos.
VII. MIELINA.	HUMANOS
1. Desmielinización segmentaria.	paciente diabético.
2. Reducción en el número de partículas intramembranosas.	animales diabéticos, sin especificar especie.
3. Estructura alterada en espacio internodal.	animales diabéticos, sin especificar especie.
4. Separación de laminillas de mielina en las regiones paranodales.	pacientes diabéticos.
VIII. NODO DE RANVIER.	HUMANOS
1. Aumento de su anchura.	pacientes diabéticos.
2. Tumefacción axonal paranodal.	ratas diabéticas, sin especificar etiología de la diabetes.
3. Alteración de las relaciones entre la célula de Schwann y el axolema en los bulbos paranodales.	ratas diabéticas, sin especificar etiología de la diabetes.
IX. VASOS SANGUINEOS DE PEQUEÑO CALIBRE.	HUMANOS
1. Hiperplasia de células endoteliales.	pacientes diabéticos.
2. Engrosamiento y reduplicación de membranas basales en vasos de perineuro y endoneuro.	pacientes diabéticos.
3. Depósitos de fibrina y/u oclusión de la luz vascular.	paciente diabético.
X. PLACA MOTORA.	pacientes diabéticos.
1. Alteraciones secundarias a la degeneración axonal.	

Alteraciones bioquímicas y funcionales del tejido nervioso y su microcirculación en la polineuropatía diabética difusa: (15,16,17,23,26,27,28,36,39,40,42,45,46,47,50,52,54)

ALTERACION RELACIONADA CON:	DESCRITA EN:
I. MIELINA EN EL NERVIOS PERIFERICO.	
1. Reducción en el número del contenido de triglicéridos.	Paciente diabético
2. Reducción de la síntesis de cerebrosidos	Animales diabéticos
3. Modificación estructural de los cerebrosidos	Animales diabéticos
4. Disminución de la incorporación de ácidos grasos en los cerebrosidos.	Animales diabéticos
5. Reducción reversible (del 70 %) de la actividad de la tiocinasa acética.	Ratas diabéticas
6. Disminución de la velocidad de incorporación de aminoácidos a proteínas de la mielina.	Animales diabéticos sin especificar especie.
7. Disminución del contenido total de proteínas en la mielina	Paciente diabético
8. Menor susceptibilidad de la mielina para experimentar digestión proteolítica.	Animales diabéticos, sin especificar especie
9. Alteración de la velocidad de sedimentación y de la separación electroforética de componentes de la mielina.	Paciente diabético
II. HIDRATOS DE CARBONO Y POLIOLES EN TEJIDO NERVIOSO PERIFERICO.	
1. Aumento de la concentración de glucosa en el nervio.	Pacientes diabéticos
2. Acumulación intracelular de glucógeno en el nervio.	
3. Aumento de la concentración de sorbitol en el nervio y en la célula de Schwann	paciente diabético, animales diabéticos, sin especificar especie
4. Aumento de la concentración de fructuosa en el nervio y la célula de Schwann.	Paciente diabético, animales diabéticos sin especificar especie.
5. Aumento marcado de la eliminación urinaria de mioinositol.	Paciente diabético
6. Reducción (del 33 %) del contenido de mioinositol libre en el fascículo nervioso.	Paciente diabético, animales diabéticos, sin especificar especie.
7. Modificación del contenido de fosfatidilinositol, PIP y PIP2 en nervio.	Paciente diabético, animales diabéticos sin especificar especie.
8. Reducción (del 30-40 %) de la incorporación de inositol al fosfatidilinositol en nervio ciático.	Ratas diabéticas por aloxano.
9. Reducción del transporte de inositol libre a preparaciones de endoneuro.	Ratas diabéticas por estreptozocina.
10. Reducción de la actividad, en el nervio ciático, en las enzimas CDP-diacilglicerol: inositol fosfatidil transferasa y fosfatidilinositol-4-fosfato cinasa (PIP-cinasa)	animales diabéticos, sin especificar especie.

Alteraciones bioquímicas y funcionales del tejido nervioso y su microcirculación en la polineuropatía diabética difusa: (15,16,17,23,26,27,28,36,39,40,42,45,46,47,50,52,54)

ALTERACION RELACIONADA CON:	DESCRITA EN:
11. Aumento de la actividad de la fosfolipasa C citosólica en nervio ciático	ratas diabéticas sin especificar etiología de la diabetes.
III. METABOLISMO ENERGÉTICO.	
1. Reducción de la tensión parcial de O ₂ en el espacio endoneural.	animales diabéticos, sin especificar especie.
2. Disminución de la incorporación de O ₂ en el nervio.	animales diabéticos, sin especificar especie.
3. Mantenimiento de los mecanismos de producción de ATP por fosforilación oxidativa en el fascículo nervioso	animales diabéticos
4. Reducción de la actividad de reacciones que requieren de energía.	animales diabéticos
5. Disminución del nivel de creatina y fosfocreatina en nervio	animales diabéticos, sin especificar especie.
6. Aumento de la concentración de lactato en el espacio endoneural.	animales diabéticos, sin especificar especie.
7. Reducción de la actividad de la ATPasa Na/K-dependiente, sensible a la ouabaina.	rata diabética sin especificar etiología de la diabetes.
IV. TRANSPORTE AXONAL Y CONDUCCION DEL IMPULSO NERVIOSO.	
1. Transporte axonal rápido anterógrado y retrógrado de enzimas (acetilcolinesterasa y DBH) no alterado.	animales diabéticos
2. Transporte axonal rápido retrógrado no alterado para las proteínas y reducido para las glucoproteínas y el NGF exógeno	animales diabéticos
3. Transporte axonal lento reducido para la colina-acetiltransferasa (en un 41 %), la tirocina-hidroxilasa (en un 20 %) y la noradrenalina	ratas diabéticas por estreptozocina, ratones genéticamente diabéticos
4. Defecto de las terminales axonales, como rebela la reducida captación de proteínas exógenas en ellos.	animales diabéticos sin especificar la especie.
5. Disminución de la velocidad de conducción del impulso nervioso.	pacientes diabéticos
6. Disminución de la resistencia internodal con reducción de la densidad de corriente en los nodos de Ranvier y retraso en la excitación.	pacientes diabéticos
V. MICROCIRCULACION EN EL ESPACIO ENDONEURAL.	
1. Reducción del flujo sanguíneo.	animales diabéticos sin especificar especie.
2. Aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos endoneurales.	pacientes diabéticos

Degeneración axonal distal:

Como consecuencia de la sección transversal del axón de una fibra nerviosa, hasta ese momento normal, bien por daño mecánico o por enfermedad, se originan dos segmentos en ella: uno en relación de continuidad con el pericarion de la neurona, denominado segmento proximal de la fibra, y otro sin relación con él, más allá del nivel de sección, llamado segmento distal de la fibra. Durante las dos semanas siguientes, en el segmento proximal y en el propio pericarion tiene lugar una "reacción primaria" a la lesión, denominada degeneración primaria o ascendente. Dicha reacción se manifiesta por tumefacción del pericarion, desplazamiento del núcleo neural hacia una posición excéntrica, lo que crea la imagen típica de células en "ojo de pez", y disolución progresiva de los cuerpos de Nissl, llamada cromatolisis retrógrada; en el extremo seccionado del segmento proximal, los bordes de la axolema resultantes de la sección se fusionan, el axón experimenta engrosamiento y se constituye el bulbo de retracción. (14, 16, 17, 20)

El segmento distal siempre se desintegra, como consecuencia de una "reacción secundaria" a la lesión, estereotipada, denominada degeneración descendente, secundaria o walleriana; esta degeneración afecta tanto al axón, como a sus colaterales y terminaciones (degeneración terminal). La degeneración walleriana se inicia con modificaciones del cilindroeje, tales como pérdida de la estructura fibrilar del citoesqueleto (microtúbulos y neurofilamentos), aglomeración de otros organelos, que finalmente desaparecen, irregularidad en las afinidades tintoriales del axón, aparición de tumefacciones circunscritas y finalmente fragmentación del cilindroeje en masas grumosas. Al cabo de dos o tres semanas, dicho cilindroeje ha desaparecido completamente; en este lapso de tiempo, si la fibra nerviosa lesionada es motora y está inervando una fibra muscular, ésta, al no ser estimulada, experimenta una atrofia progresiva. (16, 17, 20)

Durante la degeneración walleriana también son muy notables las modificaciones que experimentan la vaina de mielina, así como las células de Schwann. Inicialmente tiene lugar una dilatación de los nodos de Ranvier en ese segmento distal por retracción de las células de Schwann, que seguidamente empiezan a proliferar por mitosis y a transformarse en fagocitos. La vaina de mielina se fragmenta inicialmente en grandes masas ovoides, luego en masas

ovoides más pequeñas y finalmente en masas redondeadas, las llamadas bolas de mielina, particularmente abundantes hacia las dos semanas de la lesión.(17,20)

Los fagocitos derivados de las células de Schwann, así como macrófagos y células cebadas, procedentes del endoneuro, degradan tanto los fragmentos del axón como los de la mielina que incorporan, por lo que muestran numerosos citosomas de estructura y configuración variable en su citoplasma. Durante estos procesos, las células fagocíticas derivadas de las células de Schwann se disponen en forma de cadenas o bandas, envueltas en una membrana basal, llamada bandas de Hanken-Büngner.(24)

Si ha tenido lugar una regeneración exitosa, con restitución integral de la fibra nerviosa lesionada, la fibra muscular vuelve a recibir impulsos y también experimenta regeneración. Por el contrario, si el axón en regeneración no logra ser adecuadamente encauzado por las bandas de Hanken-Büngner, p. ej. por una importante dislocación, su crecimiento resulta desorganizado, formándose los neuromas de amputación en el extremo del segmento proximal, que son nodos de aspecto tumoral constituidos por células de Schwann en proliferación y cilindroejes resultantes del "retoñamiento". Naturalmente, en este caso la fibra muscular experimenta, a lo largo de meses, una atrofia máxima.(16,17,20,24)

Tumefacción axonal focal:

Este tipo de degeneración de las fibras nerviosas también se observa en la neuropatía diabética. Característica de esta degeneración es la formación de tumefacciones esferoidales en niveles proximales y distales del cilindroeje. En secciones transversales, estas tumefacciones esferoidales contienen neurofilamentos íntimamente agrupados y separados de los microtúbulos y otros organelos. El axón distal a las tumefacciones pueden poseer un calibre menor al normal que le corresponde, mostrar irregularidades en la vaina de mielina, así como, desmielinización, remielinización o degeneración axonal.(17,20)

Atrofia axonal:

Esta puede observarse en la neuropatía diabética aisladamente o bien asociada a la degeneración axonal distal o también a la tumefacción axonal focal. Primero se reduce el número de neurofilamentos, disminuye el calibre del cilindroeje, aunque aumenta el de los nodos de Ranvier, la mielina se fragmenta y puede, finalmente, observarse una franca desmielinización, seguida en ocasiones

por remielinización. Los cuerpos amiláceos intra-axonales son típicos en pacientes con neuropatía diabética.(14,16,17,20,24)

Brotos axonales:

El cilindroeje seccionado, 48 hrs. después de iniciada la lesión, el extremo distal del segmento proximal se ha fusionado el axolema y se ha formado el bulbo de retracción, también llamado maza de crecimiento. En él se acumulan mitocondrias pequeñas, lisosomas, otros organelos celulares, como túbulos y cisternas del retículo endoplásmico, partículas de glucógeno y gránulos de secreción; este fenómeno puede ser atribuido a la imposibilidad de progresión del transporte axonal hacia segmentos más distales del cilindroeje. Aproximadamente a las 2 semanas de haber ocurrido la sección del cilindroeje, se observa como "brotan" a partir del bulbo de retracción brotes axonales en el segmento proximal; en el distal, en cambio, ya se ha puesto en marcha el proceso de degeneración walleriana.(14,16,17,20,24)

Al iniciarse el proceso de regeneración de la fibra, si algún brote axonal logra ser adecuadamente cruzado por las bandas de Hanken-Büngner, podrá tener lugar una exitosa regeneración integral de dicha fibra en el curso de algunos meses. Condiciones para que esta regeneración pueda ocurrir son: 1) que el pericarión neuronal este intacto; 2) que la distancia entre el segmento proximal y los canales formados por las bandas de Hanken-Büngner no sea excesiva, ni que exista una dislocación entre ellas que haga muy improbable el encauzamiento por éstas de los brotes axonales; y 3) que no haya proliferado tejido conjuntivo creada por la sección de la fibra. Asociada al proceso de desmielinización segmentaria, observada en la neuropatía diabética, se han detectado axones que, en los cortes transversales, aparecen con muy numerosas estructuras vesiculares en su interior.(20,24)

Estructuras "en bulbo de cebolla":

Aunque no se observan de forma exclusiva en pacientes diabéticos con polineuritis recidivante o crónica, se detectan en ellos con bastante frecuencia. En el centro de estas estructuras, "en bulbo de cebolla", suele encontrarse una fibra mielínica o una desnuda, ya sea de aspecto normal o que se halla, en el primer caso, en proceso de remielinización. Lo más característico de estas estructuras "en bulbo de cebolla" son la serie de capas aplanadas concéntricas, que son proceso emitidos a partir de las células de Schwann, en cuyo interior a veces se aprecia núcleos, o a partir de fibroblastos. Dichos procesos están separados entre sí por haces de fibras colágenas, que en ocasiones se hallan orientadas longitudinalmente. Las estructuras "en bulbo de cebolla" indican que la fibra

nerviosa que las presenta se ha visto sometida a episodios repetidos de desmielinización segmentaria y remielinización.(14,16,17,20,24)

Los acúmulos de estructuras en forma de láminas, llamadas gránulos "pi", se observan con frecuencia en las células de Schwann de fibras mielínicas de pacientes diabéticos. Aunque están asociadas al proceso de desmielinización segmentaria, aún no se ha establecido si realmente son estructuras patológicas.(24)

Estructura submicroscópica de la mielina:

Las laminillas de la mielina, aparecen como tres bicapas lipídicas. Estas están constituidas por dos capas contrapuestas de fosfolípidos; cada capa lipídica está formada por el ordenamiento "en paralelo" de moléculas individuales de dichos fosfolípidos, moléculas polares que poseen un extremo hidrofílico, y otro extremo hidrofóbico de filamentos que corren más o menos paralelamente entre sí y que son cadenas de ácidos grasos esterificados. La riqueza en agua de los medios exteriores a la bicapa repele a los extremos hidrofóbicos de aquellas moléculas, favoreciendo su cohesión y la constitución de la bicapa lipídica. Los extremos hidrofílicos mencionados, corresponden a 2 principales clases de lípidos: los triglicéridos y los acilglicerolípidos, estos últimos de carácter ácido; importantes representantes de los acilglicerolípidos son los fosfatidilgliceroles y los fosfatidilinositoles.(16,17,20,24)

Una serie de proteínas se hallan incrustadas, a nivel de sus superficies hidrofóbicas, en la bicapa lipídica; alguna de estas proteínas como la proteína básica de la mielina, parece estar unida a estas bicapas a través del fosfatidilinositol, al que se "anclan" mediante un enlace glucocídico. El contenido de proteínas en la mielina es bajo (del 15 al 30 %) en relación al contenido de lípidos (del 70 al 85 %) de la misma.(16,17,24)

Una proteína, perteneciente al grupo de las glucoproteínas asociadas a la mielina (MAG), juega un importante papel; esta glucoproteína, denominada Po, dispuesta en parejas, entra en interacción, a través de fuerzas químicas, con otra igual situada en la bicapa lipídica (laminilla de mielina) yuxtapuesta, determinando la fusión de ambas bicapas, la cual se revela por microscopía electrónica en la forma de línea intraperiódica. Por otra parte, la fusión de las laminillas de mielina crea una línea densa mayor; dicha fusión tiene lugar por la interacción de las proteínas de la mielina incrustadas en la bicapa lipídica yuxtapuestas.(17,24)

Hasta hace pocos años, se creía que la mielina era una estructura membranosa inerte, prácticamente desprovista de funciones bioquímicas. No obstante, en esta última década se ha descubierto un considerable número de enzimas en la mielina, lo que implica que ésta juega un papel muy activo en la síntesis y transporte de metabolitos. Entre ellas merecen ser destacadas, dada la significación patogénica del metabolismo del inositol en la neuropatía diabética, la fosfatidilinositol-cinasa, la fosfatidilinositol-fosfato-cinasa y las correspondientes fosfatasa, así como la ATPasa Na/K-dependiente. (14, 16, 17, 20, 24, 27)

Nodo de Ranvier:

A lo largo de las fibras mielínicas, en los segmentos donde dos células de Schwann consecutivas entran en relación, tanto éstas, como el axón y el espacio periaxonal muestran especializaciones estructurales y funcionales; a nivel de estos segmentos, la región donde existen dichas especializaciones ha sido denominada nodo de Ranvier. En el nodo de Ranvier, el axón está algo engrosado y recubierto por el axolema, los procesos digitiformes que, desprendiéndose de las respectivas células de Schwann, se entrecruzan, la membrana basal y el endoneuro. A la región del nodo de Ranvier se le denomina región nodal; a ambos lados de una región nodal se encuentran las llamadas regiones paranodales o paranodos; al segmento de fibra nerviosa mielínica revestido por una célula de Schwann y comprendido entre el paranodo proximal y el paranodo distal, se le denomina internodo. Un paranodo representa la suma de los procesos citoplasmáticos de las células de Schwann delimitados por laminilla de mielina, que bordean por su extremos al axón en dicho paranodo. Cada uno de estos procesos se halla conectado al axolema. (14, 16, 17, 20, 24)

En la región nodal, el axolema y los procesos citoplasmáticos de las células de Schwann, más próximos a dicha región, así como los procesos digitiformes de estas células arriba mencionadas., por un lado, y la membrana que reviste a las células de Schwann, por otro lado, delimitan un espacio en hendidura que se halla ocupado por la "substancia de la hendidura". A nivel de esta substancia se ha localizado inmunohistoquímicamente la ATPasa Na/K-dependiente, que tan importante papel juega en la conducción saltatoria del impulso nervioso y cuya actividad (sobre todo la de su componente ouabaina-sensible) se halla reducida en la neuropatía diabética. (16, 17, 20, 24, 27)

**POLINEUROPATIA
DIABETICA
DIFUSA
(PERIFERICA DISTAL,
SENSITIVO-MOTORA)**

FISIOPATOLOGIA

FISIOPATOLOGÍA:

Durante los últimos 10 años, se ha tratado de dilucidar algunas de las conexiones entre las anomalías bioquímicas, funcionales y estructurales en el nervio de pacientes diabéticos con neuropatía. El principal culpable en el proceso es la hiperglucemia, y ésta produce una activación de la vía de los polioles, con alteración del metabolismo del mioinositol y, finalmente, un decremento de la actividad de la Na,K-ATPasa en el nervio periférico. Este defecto tiene un impacto directo, aunque complicado, entre la hiperglucemia a través de las anomalías bioquímicas relacionadas con la vía de los polioles, y un defecto en la velocidad de conducción nerviosa. (34,35,36,44,46,53,54)

La alteración en la concentración de sodio en el tejido nervioso causa anomalías estructurales, lo cual produce tumefacción nodal y, con el tiempo, separación axoglial (lesión fundamental para el diagnóstico histopatológico) y defecto de conducción nerviosa en la neuropatía crónica. (46) La tumefacción nodal da como resultado separación axoglial, desmielinización paranodal y remielinización de las fibras previamente desmielinizadas. (16,17,20,40,43)

La separación axoglial es una pérdida del complejo de unión entre la mielina y el axón propiamente dicho. Estos complejos de unión integran una función de barrera, que es responsable de la alta densidad de los canales de sodio, necesaria para la generación del impulso eléctrico en el nodo de Ranvier. En la diabetes mellitus, la pérdida de estos complejos de unión y esta función de barrera permiten la emigración de estos canales, lo cual da como resultado una disminución de su densidad en el nodo de Ranvier y, por lo tanto, un decremento en la permeabilidad de los iones necesarios para generar el impulso eléctrico. No sólo está implicado el nodo de Ranvier, sino que también el propio axón parece estar dañado en la neuropatía diabética. La atrofia axonal da como resultado degeneración axonal y degeneración walleriana, es decir, pérdida de fibras mielinizadas. Ahora bien, por alguna razón la regeneración normal de las fibras perdidas disminuye en la diabetes y, en consecuencia, hay pérdida progresiva de fibras nerviosas en estos pacientes. (16,17,20,40,43,49,53,54)

Estas diversas anomalías estructurales pueden ser identificadas y también cuantificadas. Hay una correlación muy estrecha entre la densidad de fibras y la amplitud de la respuesta combinada en el nervio. Además, las lesiones estructurales específicas en el nervio pueden ser correlacionadas directamente con la velocidad de conducción nerviosa (VCN). Dicho de otra manera, se puede examinar el nervio periférico desde un punto de vista morfométrico y en alguna medida se puede estimar la función de ese nervio en particular. (72)

La alteración del ambiente metabólico del nervio en la diabetes juega un papel principal en la patogénesis de la neuropatía diabética. (34,35,36,40)

La neuropatía diabética focal aguda que afecta a las raíces espinales, plexos o nervios craneales o periféricos en forma individual o en grupos, probablemente es resultado de los mismos factores que pueden originar estos cuadros en pacientes no diabéticos. Estas formas focales y agudas de neuropatía pueden ser explicadas por lesiones isquémicas o mecánicas (compresión, atrapamiento) a las cuales, quizá, es más susceptible el sistema nervioso periférico de los pacientes diabéticos. Por otro lado, el síndrome neuropático más frecuente asociado con diabetes es la polineuropatía difusa, principalmente sensitiva que suele acompañarse de neuropatía autonómica cardiovascular. La mayor parte de información disponible sobre patogénesis de la neuropatía diabética se refiere a estas formas difusas del trastorno. (37,38)

La hiperglucemia y sus consecuencias metabólicas, así como otras alteraciones resultantes de la deficiencia de insulina, se consideran importantes en la patogénesis de la neuropatía diabética difusa con base en los siguientes conceptos derivados de estudios experimentales, clínicos y epidemiológicos: (34,35,36)

1. Desde el punto de vista patológico, la neuropatía diabética es similar a otras neuropatías metabólicas.
2. No hay diferencia en las características de la neuropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) y la no insulino-dependiente (DMNID) a pesar de que cada uno de estos tipos de diabetes son resultado de procesos etiológicos bien diferentes.
3. La presencia de neuropatía diabética clínica guarda relación con la gravedad y la duración de la hiperglucemia previa.
4. Las alteraciones subclínicas de la función de los nervios periféricos en la diabetes mellitus tiene un curso paralelo con el grado de control de la glucemia.

En conjunto, estas observaciones proporcionan pruebas firmes de que la alteración del ambiente metabólico del nervio en la diabetes juega un papel principal en la patogénesis de la neuropatía diabética. La hiperglucemia da origen a dos alteraciones metabólicas en el nervio diabético que tienen importancia en la patogénesis de la neuropatía: (34,35,36)

1. Aumento de la glucosilación no enzimática de proteínas y
2. Activación de la aldosa reductasa y la vía de los polioles.

Se ha demostrado que en varios tejidos, la glucosilación no enzimática de proteínas produce inactivación de enzimas, uniones de una proteína con otra, atrapamiento de proteínas con otra, atrapamiento de proteínas solubles, anomalías de la función de los ácidos nucleicos y aumento de la inmunogenicidad. (34,35,36,39,40)

Estas consecuencias de la hiperglucemia participan en la patogénesis de la neuropatía diabética, a través de la glucosilación de las proteínas de la membrana celular de la mielina, de las proteínas estructurales de los cuerpos neuronales y de los axones. Existen algunas pruebas de que la glucosilación de las proteínas que participan en el transporte axonal podría ser importante en el desarrollo de la degeneración de los axones, mientras que la glucosilación de la mielina podría alterar su síntesis o su degradación favoreciendo la desmielinización. (34,35,36,38,40)

La aldosa reductasa no se encuentra presente en todos los tejidos, pero se le ha demostrado en aquellos tejidos que sufren complicaciones de la diabetes mellitus, tales como el cristalino, pericitos intramurales de la pared de los capilares de la retina, riñón, endotelio vascular y nervio periférico. En estos tejidos la glucosa ingresa libremente a las células sin requerir insulina; en la diabetes, por lo tanto, la hiperglucemia va seguida de un aumento proporcional en la concentración de glucosa intracelular. En los tejidos, como el nervio, donde está presente la aldosa reductasa, el exceso de glucosa intracelular ocasiona la activación de la enzima y aumenta el tránsito de substratos por la vía de los polioles. (34,35,36,40,49,54)

La alteración metabólica del nervio secundaria a la hiperglucemia, que explica mejor las alteraciones fisiopatológicas tempranas de la neuropatía en la diabetes experimental y clínica, es la **activación de la vía de los polioles**. Esta consiste en la acción en secuencia de dos enzimas; la primera es la **aldosa reductasa**, que convierte en forma irreversible la glucosa en **sorbitol** y, la segunda es la **deshidrogenasa de sorbitol** que es responsable de la conversión reversible de sorbitol a **fructosa**. La enzima limitante es la aldosa reductasa, la cual puede actuar sobre varias hexosas y tiene una baja afinidad por sus substratos, de manera que la reacción para producir sorbitol sólo se ve acelerada en presencia de una concentración intracelular elevada de glucosa. (34,35,36,40,42,45,46,47,49,50,53,54)

En el tejido nervioso periférico, esta activación de la vía de los polioles promueve la acumulación de sorbitol y fructosa, disminución del contenido intracelular de mioinositol y reducción de la velocidad de conducción nerviosa. Al estudiar nervios de pacientes diabéticos se encuentra que, mientras mayor es la concentración endoneural de sorbitol, menor es el número de fibras nerviosas. La reducción de mioinositol se debe directamente a la hiperglucemia porque, la glucosa y el mioinositol, compiten por el mismo mecanismo de captación por la célula. Pero, por otro lado, la administración de inhibidores de la aldosa reductasa produce normalización del contenido de mioinositol del nervio y de la velocidad de conducción nerviosa, lo cual indica que la activación de la aldosa reductasa también es un factor importante para producir la reducción intracelular de mioinositol. (34,35,36,40,49,53,54)

La reducción del contenido intracelular de mioinositol en el nervio a su vez ocasiona alteraciones del metabolismo de los fosfolípidos que dan origen a una disminución de la actividad de la enzima Na,K-ATPasa. Esta regula la bomba de sodio y la disminución de su actividad tienen varias consecuencias: (53,54)

1. Como la captación de mioinositol, por el nervio, es dependiente de sodio, la disminución de la actividad de la Na,K-ATPasa reduce aún más la captación de mioinositol.
2. Como la Na,K-ATPasa es electrogénica, la disminución de su actividad reduce la velocidad de conducción nerviosa y,
3. Como la Na,K-ATPasa regula la bomba de sodio, su alteración induce un marcado aumento del contenido de sodio dentro de los axones, con edema de la región paranodal de las fibras nerviosas largas mielinizadas, donde se localiza la enzima.

Aún así, aunque falta definir los mecanismos precisos, a quedado demostrado que la activación de la vía de los polioles en el nervio por la hiperglucemia, ocasiona una serie de anomalías bioquímicas y biofísicas secundarias, que afectan el metabolismo del mioinositol y la actividad de la Na,K-ATPasa en el tejido nervioso. Estas anomalías alteran la conducción nerviosa y producen cambios estructurales tempranos reversibles en el nodo de Ranvier, que son semejantes, desde el punto de vista cualitativo, con las que se observan en biopsias de nervio periférico de pacientes con neuropatía diabética. (54)

Cuadro 3.

Efecto de los inhibidores de aldosa reductasa que indican la participación de esta enzima en la patogénesis de la polineuropatía diabética difusa. (63, 66, 69, 92, 94, 98, 99)

EN RATAS DIABÉTICAS:

- Mejoría de la conducción nerviosa.
- Prevención de la disminución intracelular de mioinositol.
- Normalización de la actividad de la Na,K-ATPasa.
- Prevención de edema nodal y paranodal.
- Prevención de acumulación intra-axonal de Na⁺⁺.
- Prevención o reversión de separación axoglial.
- Estimulación de regeneración de fibras nerviosas.

EN PACIENTES DIABETICOS:

- Mejoría de síntomas neuropáticos.
- Mejoría de la conducción nerviosa.
- Disminución de sorbitol y fructuosa endoneurales.
- Reparación de atrofia axonal y separación axoglial.
- Aumento de regeneración de fibras nerviosas.

La capacidad de los inhibidores de la aldosa reductasa para mejorar la conducción nerviosa, en ratas y pacientes, con diabetes mellitus de corta duración, se puede explicar porque estos medicamentos: (83,86,89)

1. Previenen la disminución intracelular de mioinositol.
2. Normaliza la actividad de la Na,K-ATPasa.
3. Previenen el edema nodal y paranodal de las fibras mielinizadas largas, así como la acumulación de sodio en el interior de los axones y
4. Previenen otras alteraciones del contenido de sodio.

La capacidad de los inhibidores de la aldosa reductasa para prevenir o revertir parcialmente anomalías estructurales más avanzadas en la rata diabética, también se explica con base en el papel fisiopatológico de la vía de los polioles. La prevención o reversión de la separación axoglial por medio de la administración de inhibidores de aldosa reductasa, está relacionada con el hecho de que estos compuestos mejoran el metabolismo de los fosfoinosítidos que participan en mantener unida a la mielina a nivel de los nodos de Ranvier. De igual manera, la capacidad del tratamiento con estos medicamentos para mejorar la atrofia de los axones y estimular la regeneración de las fibras nerviosas en ratas con diabetes de larga duración, puede ser consecuencia de un estímulo de la respuesta neurotrópica resultante de un ambiente metabólico mejorado o, quizá, de una participación directa de los fosfoinosítidos en la respuesta neurotrópica. (83,86,89,92,94,98,99) El hallazgo de reparación de atrofia axonal y de separación axoglial, así como aumento de la regeneración de fibras nerviosas informado en pacientes diabéticos tratados con inhibidores de la aldosa reductasa, indica que estos mecanismos también participan en la neuropatía diabética. (83,89,94,97)

Con respecto a las alteraciones de la función microvascular en la neuropatía diabética, existe gran controversia. Los argumentos para apoyar la participación de alteraciones microvasculares en la patogénesis de la polineuropatía diabética difusa, en particular la somática, incluyen: (38,39,40,41,44,48,53)

1. La fuerte asociación entre la presencia de neuropatía y la enfermedad microvascular en la diabetes mellitus.
2. El hecho de que la anomalía de la membrana basal de los capilares, que es característica de la diabetes, se ha encontrado en los vasa nervorum.

3. La observación de que la isquemia aguda puede inducir algunos cambios morfológicamente semejante a los de la neuropatía diabética, como el edema axonal y la desmielinización.
4. La observación de flujo sanguíneo nervioso reducido y disminución de la tensión de oxígeno en el nervio con aumento de la resistencia vascular en ratas diabéticas.
5. El hallazgo en biopsias de nervio periférico, de pacientes con polineuropatía diabética difusa, con aumento del número de núcleos endoteliales por oclusión capilar, una alteración que guarda relación con la gravedad de la neuropatía. Estos trastornos de los capilares también son consecuencia de la hiperglucemia crónica y pueden favorecer las lesiones del nervio periférico actuando en conjunto con las alteraciones metabólicas.

Adicionalmente, en la diabetes se han descrito varias alteraciones reológicas que podrían tener importancia en la génesis de las complicaciones de la enfermedad, incluyendo la polineuropatía difusa, tales como aumento de la viscosidad del plasma y de la sangre total, disminución de la deformabilidad de los eritrocitos y aumento de la agregación de estos. (36,39,40,41,44,48,53)

Las investigaciones más recientes sobre patogénesis de la neuropatía diabética están orientadas a explicar la disminución de la capacidad de regeneración de las fibras nerviosas que caracteriza a esta alteración. Tales estudios sugieren que existe una deficiencia de factores de crecimiento, que alteran la sobrevivencia de las fibras nerviosas y su capacidad de regeneración en la diabetes mellitus. Entre los principales factores estudiados se encuentra el factor de crecimiento neural (NGF, nerve growth factor) y los factores de crecimiento semejantes a la insulina I y II (IGF I y II, insulin-like growth factor). En condiciones normales estos factores son producidos en los tejidos y son transportados en forma retrógrada por los axones hasta el cuerpo neural donde afectan la síntesis de proteínas y, por lo tanto, juegan un papel en la sobrevivencia de la célula nerviosa en el mantenimiento de sus prolongaciones. Todas las evidencias disponibles indican que la disminución de los factores de crecimiento neurotróficos, en la diabetes mellitus, es secundaria a la deficiencia de insulina y sus consecuencias metabólicas. (15)

VIA DE LOS POLIOLES:

En ambos tipos de tejido, las células, con objeto de obtener energía (en forma de compuestos con fosfato "rico en energía", como el ATP), metabolizan la glucosa inicialmente por la glucólisis (a través de la vía de Embden-Meyerhoff) y luego, aeróbicamente, a través del ciclo de Krebs (también llamado ciclo del ácido cítrico o de los ácidos tricarbóxicos). En la mayoría de las células, la glucólisis anaerobia se inicia con la transformación de la glucosa en glucosa-6-fosfato; esta

transformación es posible por la acción catalítica de la enzima hexocinasa; en el hígado, dicha transformación es mediada por la glucocinasa, una isoenzima de la hexocinasa. En la diabetes, la hiperglucemia es fundamentalmente consecuencia de: 1) la imposibilidad absoluta o relativa de la glucosa de penetrar en los tejidos insulino-sensible; y 2) la disminuida capacidad de la glucocinasa hepática para utilizar la glucosa en sangre. (3,40,49,53,54)

En el paciente diabético las vías normales de la glucólisis deja de ser eficientes, lo que da lugar a que entre en juego otra vía en que la glucosa se degrada a sorbitol, un **POLIHIDROXIALCOHOL** (el D-Glucitol) que a determinadas concentraciones tiene efecto tóxico para los tejidos, es la **vía de los polioles**. (3,34,35,36,40)

El sorbitol tiene un efecto neurotóxico, relacionado con la disminución del mioinositol, con alteraciones del metabolismo de los fosfolípidos y con disminución de la actividad de la Na,K-ATPasa. Se ha comprobado en modelos animales y en seres humanos, que tanto la neuropatía como la retinopatía diabética se deben, cuando menos en parte, a la activación de la vía de los polioles. (3,53,54)

Hay dos mecanismos para que la glucosa proporcione energía: la vía anaeróbica y la vía aeróbica; en ambas, la glucólisis se realiza por fosforilación, lo que da origen a la glucosa-6-fosfato, con la participación enzimática de la exoquinasa. Cuando el exceso de glucosa en el interior de la célula, como en el diabético, satura la capacidad catalítica de la exoquinasa, las vías normales son insuficientes y la glucosa queda disponible para ser degradada a sorbitol por la aldosa reductasa. (3,36,40,53,54) Esta enzima tiene poca afinidad por la glucosa y es necesario que la exoquinasa este saturada para que actúe; se necesitan altas concentraciones de glucosa en la célula para que la actividad de la enzima tenga significación. (3,53,54)

El próximo paso metabólico es la degradación del sorbitol a fructuosa, con la participación catalítica de la **SORBITOLDESHIDROGENASA**, enzima incapaz de manejar altos volúmenes del sustrato, lo que causa acumulación del polihidroalcohol; constituye a esto la baja capacidad de este para atravesar la membrana celular. La alta concentración del poliol en la membrana celular afecta tanto la permeabilidad de esta como funcionamiento de la N,K-ATPasa, cuyo efecto es la disminución del transporte del mioinositol al interior de la célula. El mioinositol es indispensable para la conducción nerviosa, y su baja concentración intracelular disminuye la velocidad de conducción nerviosa a través de un mecanismo complejo. (3,53,54)

En tejido no insulino-sensible, tales como el tejido nervioso periférico, el cristalino, la córnea, la retina, los riñones y los vasos sanguíneos, la hiperglucemia determina elevadas concentraciones intracelulares de glucosa y son precisamente estos tejidos los que se van a convertir en el sustrato histológico de las complicaciones tardías de la diabetes mellitus. También las células de estos tejidos, para satisfacer sus requerimientos energéticos, metabolizan la glucosa por glucólisis anaerobia y luego aeróbicamente por fosforilización oxidativa; no obstante, al ser altos los niveles intracelulares de glucosa y, por lo tanto, al ser elevada la producción de glucosa-6-fosfato, la capacidad enzimática de la hexocinasa resulta rápidamente saturada, dado que la actividad enzimática de ésta es controlada por la concentración del producto de la reacción, es decir, la glucosa-6-fosfato. Debido a ello, la glucólisis anaerobia deja de operar con rapidez como mecanismo de reducción de las concentraciones intracelulares de glucosa, que siguen aumentando por la hiperglucemia existente. (3,40,49,53,54)

En esta células no insulino-sensibles existe la aldosa reductasa, enzima cuya actividad es máxima a concentraciones intracelulares de glucosa superiores a las necesidades para activar a la hexocinasa; es decir, la actividad de la aldosa reductasa solo es cuantitativamente importante en casos de hiperglucemia. (3,53,54)

METABOLISMO DEL INOSITOL.

Una serie de alteraciones bioquímicas y funcionales en la neuropatía diabética han centrado de forma bastante evidente la atención sobre el papel del **inositol** en el metabolismo y la función del tejido nervioso periférico y de otras estructuras implicadas en otras complicaciones tardías de la diabetes mellitus. (3,43,45,47,53,54)

El inositol es un poliol cíclico, es decir, un ciclitol con 6 átomos de carbono y químicamente es un hexahidroxihexanol cíclico. De él existen nueve estereoisómeros, de los cuales el mioinositol tiene una estructura tridimensional similar a la de la glucosa y es el que desempeña el papel más importante como constituyente de una clase de fosfolípidos, los fosfoinositidos, con funciones de gran significancia no solo como componentes de las membranas biológicas, sino también como segundos mensajeros de la acción de agonistas sobre sus receptores en la membrana celular. (43,45,53,54)

La concentración de mioinositol en el tejido nervioso periférico es unas 90 a 100 veces superior al nivel plasmático de este poliol. Esta elevada concentración se puede alcanzar a través de tres procesos, sin que en la actualidad se halla establecido aún la importancia cuantitativa de los mismos: 1) a partir de la sangre, donde se encuentra en forma libre, vence el gradiente de concentración entre el plasma y el tejido nervioso gracias a la existencia de un sistema de transporte específico del mioinositol, dependiente del sodio, 2) por biosíntesis en el propio tejido nervioso a partir de la glucosa-6-fosfato, generada en la glucólisis y, 3) por degradación metabólica de los fosfoinosítidos, vía los fosfatos del mioinositol.(3,43,45,47,53,54)

Una vez en el interior de las células del tejido nervioso, el mioinositol reacciona con el CDP-diacilglicerol (CDP-DAG), dando lugar al fosfatidilinositol (PtdIns ó PI). Esta reacción es catalizada por la enzima CDP-diacilglicerol: inositol fosfatidil transferasa que, localizada en el retículo endoplásmico de la neurona, parece ser transportada a lo largo del axón del nervio periférico. En éste, el PI parece ser biosintetizado preferentemente en el propio axón, a nivel de la superficie de relación entre este y la vaina de mielina y en el citoplasma de la célula de Schwann.(3,43,45,47,53,54) El mioinositol en la molécula del PI puede ser fosforilado por el ATP, con participación de diversas enzimas, dando lugar a polifosfoinosítidos: el fosfatidilinositol-4-fosfato (PtdIns 4 P ó PIP) y el fosfatidil-4', 5'-bifosfato (PtdIns 4,52 ó PIP2). Estas reacciones de fosforilación son catalizadas por las enzimas ATP:fosfatidilinositol-4'-fosfotransferasa o Plicinasa y la ATP:fosfatidilinositol-4'-fosfato-5'-fosfotransferasa o PIPcinasa; ambas cinasas están asociadas con la membrana citoplasmática, la mielina y el citosol de la fibra nerviosa, requieren Mg^{++} y son inhibidas por el Ca^{++} .(3,43,45,47,53,54)

El fosfatidilinositol y estos fosfoinosítidos se hallan íntimamente relacionados con la membrana celular, insertándose el componente diacilglicerol (DAG) de la molécula entre las moléculas lipídicas de las capas de dicha membrana y el componente mioinositol (no fosforilado (en el PI) o fosforilado (en el PIP o el PIP2)) situándose por dentro de dicha membrana, es decir en el citosol.(3,43,45,47,53,54) Esta disposición hace posible que los fosfoinosítidos se relacionen con unidades de transducción en la membrana, constituidas por: 1) un receptor Φ sensible al agonista; 2) una proteína G (Gp), que relaciona al receptor con el tercer componente, una enzima fosfodiesterasa; y 3) esta enzima, también llamada fosfolipasa C (PLC) o fosfoinositidasa (Plasa), que hidroliza al PIP2 en DAG y el inositol-1,4,5-trifosfato (Ins 1,4,5P3 ó IP3). Estos dos metabolitos actúan como segundos mensajeros. El IP3 tiene la función primaria de movilizar Ca^{++} de los depósitos intracelulares e inicia la denominada vía del IP3/ Ca^{++} . El DAG tiene la función primaria de activar a la enzima proteína-cinasa C e inicia la vía metabólica del DAG/C-cinas. En su inicio, al menos, estas dos vías se controlan mutuamente por mecanismos de retroalimentación.(3,43,47,53,54)

Aún se desconoce el mecanismo bioquímico que relaciona la vía de los polioles con el metabolismo del mioinositol, pero no es de extrañar que éste exista, dado que el mioinositol es un poliol.(3,43,46,47,53,54)

La actividad disminuida de la enzima ATPasa Na/K-dependiente, sensible a ouabaina, observada en la neuropatía diabética, ha sido directamente relacionada con la alteración del metabolismo del mioinositol en la diabetes. ¿En qué se basa el establecimiento de dicha relación? Por una parte, en este proceso patológico se ha observado una reducción del 25 al 30 % en la actividad de las reacciones que requieren energía (por hidrólisis del ATP), coincidiendo este porcentaje de reducción de la actividad de dicha enzima (que participa en esas reacciones) con la tasa porcentual que, en la totalidad, supone el componente de la misma sensible a la ouabaina. Por otra parte, la mencionada reducción en la actividad de la ATPasa Na/K-dependiente es totalmente evitada no solo por los inhibidores de la aldosa reductasa, como ya se ha mencionado, sino también por la administración de mioinositol con la dieta, así como por la adición in vitro de DAG al nervio diabético.(46,50,53,54.)

El funcionamiento normal de la ATPasa Na/K-dependiente asegura la correcta operación de tres importantes procesos en el nervio periférico: 1) el de incorporación al mismo del mioinositol sanguíneo, mediante el sistema de transporte específico del mioinositol, dependiente del Na^{++} ; 2) el de incorporación de aminoácidos (p. ej., la creatina) al nervio por un mecanismo de transporte dependiente del Na^{++} ; y 3) el de conducción del impulso nervioso.(46,50,53,54) Esto se revela por: a) la relación lineal entre la disminución de la velocidad de conducción en el nervio tibial posterior motor y la reducción en la actividad de la ATPasa Na/K-dependiente en el nervio ciático y b) el bloqueo selectivo de la conducción en fibras mielínicas de gran calibre -evidenciado en ratas Wistar BB espontáneamente diabéticas por la reducción de la velocidad de conducción en nervios motores y la disminución de la amplitud de los potenciales musculares evocados- que resulta de un reducido potencial de reposo en el axolema a nivel de los nodos de Ranvier, con la subsiguiente generación de potenciales de membrana subliminales y el incremento (hasta en 40 veces) de la concentración axonal de sodio, como consecuencia de un defecto de la ATPasa Na/K-dependiente a nivel de dichos nodos de Ranvier.(37,40,43,49,53,54)

La investigación de la influencia de ciertos fosfoinosítidos, como el PIP₂ y sus productos de degradación metabólica, como el DAG y posiblemente el IP₃, sobre la reestructuración de filamentos intracelulares (de creatina, alfa-actinina, glicoforina, etc.), a través de su capacidad de influir sobre las concentraciones intracelulares de Ca^{++} , ha establecido el fundamento de una posible relación entre el metabolismo del mioinositol en el nervio periférico, por un lado, y las histopatológicas asociadas, observadas en la neuropatía diabética, por otro.(52,53,54)

SENSIBILIDAD DE LOS TEJIDOS A LA INSULINA:

Para comprender el papel de la **VÍA DE LOS POLIOLES** en las complicaciones de la diabetes mellitus es importante tener en cuenta que no todos los tejidos tienen la misma sensibilidad a la insulina: el músculo y el tejido adiposo tiene mucha sensibilidad; los nervios periféricos, el hígado, y en el ojo, el cristalino y la retina son insensibles a la insulina. En los primeros, la entrada de glucosa al interior de la célula es directamente proporcional a la insulinemia, en los segundos, entra por gradiente, lo que significa que a altas concentraciones de glucosa en el espacio extracelular, la entrada de glucosa al tejido nervioso, a la retina y al cristalino es mayor y esto es lo que sucede en el paciente diabético. (3,34,35,36)

Hasta hace poco se pensaba que eran estas altas concentraciones de glucosa las que provocaban directamente los daños característicos de la diabetes en esos tejidos. Desde principios del decenio de 1980 se han venido acumulando datos que permiten afirmar que el daño de las altas concentraciones de la glucosa en los tejidos insensibles a la insulina es indirecta y que se debe a la presencia de sorbitol en concentraciones anormales. (3,34,35,36)

GLUCOSILACIÓN NO ENZIMÁTICA DE LAS PROTEÍNAS:

Los altos valores de glucosa en todo el organismo producen la glucosilación de diversas proteínas, entre ellas, la albúmina plasmática, la proteína del cristalino, la fibrina, el colágeno, las lipoproteínas y la hemoglobina entre otras. En el caso de las lipoproteínas, el receptor de las de baja densidad (LDL) en el hígado no las reconocen cuando están glucosiladas por lo que no entran al ciclo metabólico que las degrada, lo que eleva su concentración en la sangre: al contrario, las lipoproteínas de alta densidad se metabolizan más rápido con la correspondiente disminución de los valores sanguíneos. Las consecuencias se reflejan en la aceleración de la ateromatosis. Esta claro que la glucosilación no enzimática de las proteínas es una de las causas de las complicaciones tardías de la diabetes, pero su peso es menos evidente que el de la vía de los polioles. (34,35)

La existencia en diabéticos de niveles de hemoglobina A1c aproximadamente dos veces más altos que en individuos no diabéticos y el hecho que esta hemoglobina resulte de la reacción entre la glucosa y la hemoglobina A, ha entrado el interés sobre el posible papel de la glucosilación no enzimática de proteínas en la patogenia de las complicaciones tardías de la diabetes mellitus. No obstante la reciente investigación intensiva de la glucosilación no enzimática

en relación con la diabetes mellitus y otros procesos patológicos, no existen datos suficientes para poder establecer una relación clínica y experimentalmente fundamentada entre dicha glucosilación no enzimática y alteraciones morfológicas, bioquímicas o funcionales asociadas con la diabetes en el ser humano. (3,34,35)

Aunque la glucosilación no enzimática de las proteínas parece tener un papel decisivo en algunas complicaciones degenerativas, las pruebas son menos directas que las de la vía de los polioles. (34)

Relación entre los componentes del transporte axonal, sus sustratos estructurales, constituyentes moleculares y alteraciones histopatológicas asociadas con la alteración de aquellos componentes. (36,38,40, 43,46,50,53,54)

Transporte axonal	Sustrato estructural	Constituyentes moleculares	Alteraciones histopatológicas
Lento (componente a) (Sca)	Neurofilamentos	Proteínas de los neurofilamentos	Atrofia axonal y desmielinización secundaria.
Lento (componente b) (Dcb)	Microfilamentos	Actina, calmodulina, fodrina, etc.	?
Lento (Sca y Scb)	Microtúbulos	Unidades alfa y beta de la tubulina	?
Rápido anterógrado (aFC)	Reticulo endoplásmico liso y vesículas	Glucoproteínas, glucolípidos, varias enzimas para el axolema y sinapsis.	Degeneración aguda de la fibra nerviosa (equiparable a la degeneración axonal distal walleriana).
Rápido retrógrado (rFC)	Lisosomas secundarios (cuerpos multivesiculares)	Similares a los implicados en el aFC	Axonopatía distal con acumulación de organelos.

ISQUEMIA:

Las complicaciones isquémicas como las úlceras, el pie diabético, la gangrena etc., son las más graves, las más difíciles de tratar y las que provocan más del 50% de las muertes. En la diabetes la isquemia tiene dos causas: la macroangiopatía y la microangiopatía. La primera se debe a la oclusión de los vasos de conducción (aorta, arterias ilíacas, femorales, tibiales y pédiás) por la aterosclerosis, fenómeno mucho más frecuente y extenso que en los no diabéticos. La segunda, afecta los vasos de distribución, los capilares, en los que la lesión consiste en el engrosamiento de la membrana basal, al parecer debido a la glucosilación de las proteínas. La esclerosis de la capa media de las arterias (calcinosis de Mönckeberg) es un daño característico de la diabetes. (36,39,40,44,48,51,53,54)

La ausencia de pulsos periféricos es común en la diabetes, sin embargo, el que haya pulsos no garantiza buena irrigación, ya que en esta enfermedad la microangiopatía suele ser más importante que la alteración de los vasos de conducción. La medición de la presión de las arterias tibial anterior y posterior y de la pédiá usando ultrasonido (Doppler) es poco útil, debido al endurecimiento arterial a causa de la calcinosis de Mönckeberg. El daño se inicia mucho antes que la hiperglucemia revele a un paciente como diabético, lo que recalca la necesidad de métodos diagnósticos más precisos (se ha planteado que la biopsia de músculo para examinar los vasos capilares es el más adecuado). Un auxiliar diagnóstico es la determinación de la concentración circulante de triglicéridos, puesto que 14 a 32% de los pacientes diabéticos presenta triglicéridos elevados; la otra alteración frecuente es la reducción del colesterol de alta densidad. (36,39,40,44,48,51,53,54)

La hiperlipoproteinemia es característica de la diabetes y es la causa de la ateromatosis que ocluye los vasos de conducción (macroangiopatía), pero no explica ni la calcinosis de la capa media ni el engrosamiento de la membrana basal de los capilares. El daño vascular del diabético continúa siendo un problema no dilucidado. La causa de la neuropatía diabética es multifactorial. Se cree que la isquemia de las vías nerviosas juega un papel importante, sin embargo no existen pruebas experimentales ni clínicas que lo afirmen plenamente. (36,39,40,44,48,51,53,54)

**POLINEUROPATIA
DIABETICA
DIFUSA
(PERIFERICA DISTAL,
SENSITIVO-MOTORA)**

**MANIFESTACIONES
CLINICAS**

MANIFESTACIONES CLINICAS

La diabetes afecta el sistema nervioso periférico en grado, forma y sitio muy variables y por ello ocasiona gran diversidad de presentaciones clínicas, pero éstas suelen conformar síndromes de neuropatía diabética relativamente bien definidos. Por otro lado, la polineuropatía diabética difusa puede ocurrir sin manifestaciones, o dar lugar solamente a signos con síntomas escasos o ausentes. Estas diferentes situaciones constituyen un espectro en cuanto al grado de dificultad que existe para identificarlas en la práctica clínica. (55,56,59)

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA NEUROPATIA DIABÉTICA:(2,4,7,8,9,59)

Polineuropatía simétrica, principalmente sensitiva:

Parestesias en pies y manos, ardor o dolor en la planta de los pies, úlceras, mal perforante plantar, articulación de Charcot. Todas las afecciones son bilaterales.

Amiotrofia diabética:

Debilidad unilateral grave y progresiva de músculos proximales de miembros inferiores, dolor intenso, atrofia.

Mononeuropatía:

Afección de las funciones motoras y sensitivas de un sólo nervio periférico o craneal. Diplopía, Síndrome del túnel del carpo, afección del ciático y poplíteo con pie péndulo.

Neuropatía autónoma:

Hipotensión postural, taquicardia, síncope. Atonía esofágica, gastroparesia y diarrea nocturna, incontinencia fecal. Vejiga neurogénica, impotencia sexual. Sudación nocturna, anhidrosis de los pies.

TIPOS CLINICOS DE LAS NEUROPATIA DIABETICA (2,4,7,8,9)

I. NEUROPATIAS SOMATICAS:

1. NEUROPATIA DIABETICA SIMETRICA DISTAL:

A. Predominantemente sensitiva:

- 1) Fibras pequeñas (función sensitiva para dolor y temperatura.)
- 2) Fibras grandes (función sensitiva propioceptiva, vibratoria y refleja muscular).
- 3) Fibras mixtas pequeñas y grandes.

B. Predominantemente motora.

- 1) Con Neuropatia sensitiva.
- 2) Con hipoglucemia.

C. Sensitivo-motora mixta.

2. NEUROPATIA DIABETICA SIMETRICA PROXIMAL.

3. NEUROPATIA DIABETICA ASIMETRICA:

A. Predominantemente sensitiva.

- 1) Radiculopatía intercostal.
- 2) Radiculopatía troncal.

B. Predominantemente motora.

- 1) Neuropatia craneal.
- 2) Neuropatia periférica.
 - a) Nervio mediano (Sx del túnel del carpo).
 - b) Nervio cubital.
 - c) Nervio ciático.
- 3) Neuropatia proximal.

II. NEUROPATIAS AUTONOMAS:

A. CARDIOVASCULAR.

1. Tolerancia al ejercicio.
2. Sx de desnervación cardíaca.
3. Regulación ortostática.

B. GASTROINTESTINAL.

1. Trastornos del vaciamiento gástrico.
2. Estreñimiento.
3. Diarrea diabética.
4. Incontinencia.

C. GENITOURINARIA.

1. Disfunción vesical.
2. Disfunción sexual.

D. REGULADORA.

E. SUDOMOTORA.

MANIFESTACIONES CLINICAS:(2,4,7,8,58,59,70,72,74)

PERIFERICAS:

1. Sensitivas:

Pérdida del sentido vibratorio, parestesias, dolor, pérdida del dolor, por lo común subagudo, simétrico y distal.

2. Musculares:

Debilidad, parálisis, ausencia de reflejos tendinosos, amiotrofia diabética (músclos), parálisis de los músculos extraoculares.
Se presenta en cerca del 90% de los casos con diabetes de 10 o más años.

Cuando existen manifestaciones neuropáticas identificables por interrogatorio o examen físico, se establece el diagnóstico de **polineuropatía diabética clínica**. Las pruebas de gabinete, como los estudios electrodiagnósticos, son útiles para confirmarlo, pero no son indispensables. La valoración de los signos y los síntomas proporciona los elementos para diagnosticar algunos de los síndromes clínicos de neuropatía diabética, si bien tales síndromes suelen sobreponerse u ocurrir al mismo tiempo en un paciente determinado. Esta subclasificación del paciente puede ser útil para vislumbrar el pronóstico y seleccionar el tratamiento. (1,2,3,4,5,7,8,9,59)

Entre los pacientes con neuropatía clínica, se encuentra un grupo relativamente grande que no refieren síntomas neuropáticos, porque no los tienen o no los identifican, pero sí presentan signos claros de deficiencia de función de los nervios periféricos, sobre todo los sensitivos. Estos pacientes cursan con **polineuropatía diabética difusa subclínica o asintomática**. Para hacer el diagnóstico lo más importante es sospecharlo y establecer como sistema pedir a todos los pacientes diabéticos que en cada consulta se quiten los zapatos, descubriendo totalmente los pies, para proceder a valorar el estado de los nervios periféricos empleando maniobras sencillas y usando martillo de reflejos, diapasón, alfiler e isopo del algodón. Esta variedad asintomática de neuropatía favorece el desarrollo del pie diabético neuropático, insensible, que conlleva un alto riesgo de ulceración. Su diagnóstico obliga a intensificar la educación del paciente en cuanto al cuidado de los pies, mejorar el control de la diabetes en todos sus aspectos y considerar el uso de tratamiento farmacológico específico de la neuropatía. El diagnóstico de esta neuropatía se establece cuando solo se demuestra anomalía de la función nerviosa periférica por pruebas de electrodiagnóstico, pruebas sensoriales cuantitativas y pruebas de función autonómica o una combinación de ellas, en un paciente diabético sin signos o síntomas neuropáticos. Este diagnóstico requiere de equipo y personal especializado y tiene utilidad principalmente en investigación clínica. (2,3,4,8,9,13)

La polineuropatía diabética difusa se caracteriza por predominancia de alteraciones sensoriales, más que motoras, que son simétricas y en general más severas en las porciones distales de las extremidades. La pérdida de la sensibilidad, los síntomas neuropáticos, o ambos, aparecen primero en las porciones distales de las extremidades inferiores y después en las superiores, se extienden en sentido proximal conforme aumenta la severidad o la duración de la neuropatía y adquieren una distribución "en calcetín" o "en guante", que en estadios avanzados también puede producir bandas de denervación sensitiva del tronco. Los signos y síntomas varían con el tipo de fibra afectada. La lesión de las fibras grandes produce disminución de la sensibilidad propioceptiva y el tacto leve, mientras que la lesión de las fibras pequeñas altera la sensibilidad al dolor y la temperatura. Sin embargo, en la mayoría de los casos existe afección de ambos tipos de fibras. Además de estos déficits neurológicos, que se pueden considerar como síntomas negativos, pueden aparecer síntomas positivos que incluyen dolor neuropático y parestesias, que suelen ser leves y aparecen lentamente. Pueden progresar, estabilizarse o desaparecer, quedando finalmente remplazados por déficits sensitivos marcados. La debilidad muscular, especialmente de los músculos intrínsecos más distales de las manos y los pies es un hallazgo tardío, pero la disminución del reflejo de Aquiles aparece desde las fases iniciales. (2,3,4,8,55,57,58,69)

La disminución de la sensibilidad al dolor en la polineuropatía diabética difusa tiene como complicaciones secundarias la aparición de ulceraciones del pie y la neuroartropatía (articulaciones de Charcot). Las ulceraciones del pie constituyen una fuente principal de morbilidad en los pacientes con diabetes. La pérdida de la sensibilidad protectora y el trauma repetitivo, como el que se produce al caminar, son las causas principales. La ulceración neuropática ocurre más frecuentemente sobre las cabezas de los metatarsianos, pero también aparece en otras áreas donde existe aumento de la presión. La pérdida del tono en los pequeños músculos del pie ocasiona pérdida del balance entre los flexores y los extensores causando finalmente la clásica deformación de "dedo en martillo". La arquitectura alterada del pie se asocia con aumento de la presión sobre la base del pie, que corresponde a las cabezas de los metatarsianos. También, a diferencia de la persona normal que cambia el área de presión sobre el pie al caminar o correr, el paciente diabético con neuropatía es incapaz de hacer eso debido a la falta de impulsos sensoriales desde las plantas de los pies. Esta presión constante induce callosidades que aumentan más la presión sobre los tejidos y finalmente ocasionan ulceración. Una vez que se pierde la integridad de la piel se desarrolla infección y ésta, en presencia de isquemia, puede dar lugar a la aparición de gangrena. (3,4,55,56,59)

Estas lesiones suelen requerir la atención del cirujano, quien naturalmente intenta favorecer su curación buscando y corrigiendo las lesiones arteriales susceptibles de tratamiento quirúrgico. Quizá por esto, prevalece la impresión equivocada de que la patología quirúrgica del pie del diabético es causada principalmente por la isquemia debida a enfermedad macro y microvascular. En realidad, más de la mitad de las lesiones de los pies en los diabéticos, que eventualmente requieren amputación, son secundarias al proceso patogénico, en el cual la alteración subyacente más importante es la polineuropatía sensitivo-motora. Esta debe considerarse, por si misma, como el factor de riesgo de mayor pero para la amputación de miembros inferiores y, por ello, se debe dar gran relevancia a diagnosticarla y tratarla en sus fases tempranas.(3,4)

Adicionalmente, cada vez se reconoce más el papel de la neuropatía autonómica en la patogénesis de las úlceras neuropáticas. Las alteraciones producidas por la neuropatía autonómica (trastornos de sudoración, piel seca y quebradiza, aumento del flujo sanguíneo en los pequeños vasos) crean un ambiente propicio para la infección, facilitando la progresión de las lesiones ulceradas del pie.(5,6)

La **artropatía neuropática** ocurre cuando hay alteración de la sensibilidad al dolor y a la propiocepción, potencia motora intacta y traumas menores repetidos. Suele ocurrir en pies con temperatura y pulsos normales, progresa sin dolor y se caracteriza por aumento de volumen no edematoso del pie, de modo que este se vuelve más corto, más ancho, evertido y rotado hacia afuera, con un aplanamiento del arco. La marcha se vuelve anormal y la deformación termina en "pie zambo". La artropatía neuropática en la diabetes se limita casi siempre al tobillo y a las articulaciones del tarso. En las radiografías se encuentra lisis, fragmentación y eburnación ósea (aumento considerable de la densidad de un hueso, del que una parte más o menos extensa se vuelve compacta como el marfil) y calcificación periarticular. Finalmente, se desarrollan úlceras por presión, infección de tejidos blandos y osteomielitis. En estos pacientes diabéticos suelen encontrarse pulsos arteriales fácilmente palpables que sugieren flujo sanguíneo adecuado a través de las arterias. Esta impresión, sin embargo, es errónea y ahora se considera que tales pulsaciones resultan de derivación de sangre a través de fistulas arteriovenosas pequeñas, normalmente reguladas por el sistema nervioso simpático, que se encuentran hiperactivas debido al déficit de tono simpático causado por neuropatía autonómica asociada. El mayor flujo sanguíneo puede conducir a resorción excesiva de hueso, fracturas y osteoartritis.(5,6)

Aunque en la polineuropatía diabética difusa el dolor suele ser leve, en algunos pacientes no remite y persiste día y noche causando insomnio e incluso depresión. Los pacientes refieren sentir los pies "hinchados" y el dolor se hace particularmente intenso cuando los pies están en contacto con prendas de vestir o con la ropa de cama. Además presentan dolores agudos severos en cualquier momento del día. Los pacientes con estos síntomas llegan a decir que "no vale la pena vivir". Durante las épocas previas a la aparición del cuadro doloroso es frecuente que los pacientes pierdan peso en forma pronunciada. (3,4,57)

Puede ocurrir en pacientes de cualquier edad, con DMID o DMNID, de cualquier duración, frecuentemente sin evidencias de otras complicaciones de la diabetes y es más frecuente en hombres que en mujeres. A veces, no se encuentran anomalías neurológicas asociadas y el área afectada por el dolor se extiende proximalmente mucho más que el área en la que se pueden demostrar signos de neuropatía. Las pruebas electrofisiológicas tienen una pobre correlación con los síntomas y en muchos casos las pruebas de función autonómica son normales, a pesar de que los hombres con neuropatía dolorosa suelen admitir impotencia sexual. Este cuadro ha sido denominado polineuropatía sensorial aguda, para diferenciarlo del descrito anteriormente que es más frecuente y que a veces es llamado polineuropatía sensitivo-motora crónica. (55,57,58,59)

Los síndromes clínicos de neuropatía diabética focal son los menos frecuentes. En general son de comienzo súbito, autolimitados y se observan más frecuentemente en diabéticos de edad avanzada. La neuropatía craneal afecta principalmente el tercer par (oftalmoplejía diabética). Produce cefalea ipsilateral, diplopía y ptosis. En forma característica, el reflejo pupilar a la luz se encuentra conservado. La parálisis del tercer par puede ser bilateral, recurrente, o ambas cosas y puede ocurrir en ausencia de polineuropatía difusa. El síndrome de radiculopatía produce dolor unilateral en banda del tórax o el abdomen y se puede confundir con padecimientos agudos intratorácicos o intraabdominales. La neuropatía femoral diabética produce dolor y alteración sensitiva en la distribución del nervio femoral. Otras mononeuropatías son indistinguibles de las neuropatías por compresión que se observan en individuos sin diabetes y quizá resultan de una mayor sensibilidad del nervio diabético a la compresión. (1,2,3,4,7,8,9,59)

La **polineuropatía diabética difusa** (periférica distal, sensitivo-motora) es el trastorno más frecuente relacionado con la neuropatía diabética. Las parestesias y disestesias distales pueden ocurrir de forma insidiosa o aguda en el transcurso de una pérdida de control de la diabetes secundaria a infección u otras formas de estrés grave. En las extremidades inferiores, la afección suele ser bilateral y simétrica, e ir acompañada de dolor intenso. La percepción del dolor varía de unos sujetos a otros, y se describe como acalambreado, quemante o lancinante. Las polineuropatías dolorosas de la diabetes se experimentan a

menudo con mayor intensidad por la noche. Las parestesias suelen describirse como sensaciones de entumecimiento, hormigueo o pinchazos. La exploración física no suele aportar clave alguna, ya que la función neurológica, incluida la sensación vibratoria, puede estar intacta. Sin embargo, la sensación dolorosa y el tacto fino, sobre todo la diferenciación de objetos punzantes o romos, pueden estar alterados. El hallazgo asociado con más frecuencia con la polineuropatía difusa de la diabetes es la ausencia bilateral de los reflejos aquileo, rotuliano o ambos; de hecho, la causa más frecuente de ausencia bilateral de los reflejos aquileos es la diabetes mellitus. Para la ausencia unilateral de reflejos en las extremidades inferiores debe buscarse otra explicación, incluso en pacientes diabéticos. (55,58,59)

El caso típico aparece después de 8-10 años de diabetes confirmada, con anestesia simétrica burda tipo "calcetín", sobre todo de extremidades inferiores, que produce disminución de la sensibilidad vibratoria y tacto fino y que a veces progresa después de meses o años hasta anestesia casi total o total. Paradójicamente existe hiperestesia y dolor acentuados, casi siempre nocturnos, pocas veces muy intensos. (2,4,8,58,59)

La naturaleza progresiva de la neuropatía misma proporciona alivio al dolor después de algunos meses o después de un año o más, y produce desde hipostenesia hasta anestesia total de la zona, tal vez por pérdida total de la función nerviosa sensorial. Los reflejos tendinosos profundos en la extremidad inferior casi siempre están disminuidos o ausentes. (55,57,58,58)

Cuando la polineuropatía diabética difusa evoluciona hasta la anestesia total, la rodilla y la cadera no tienen las defensas de la extremidad normal para proteger su integridad por medio de signos aferentes, por lo que el trauma crónico de las articulaciones conduce a su destrucción y a la llamada "**articulación de Charcot**". La pérdida de la sensación de posición también causa ataxia, llamada **pseudotabes** de la diabetes. (55,56)

Del mismo modo, "los callos" pueden hacer las veces de cuerpo extraño, lesionan de manera repetida el pie anestesiado, y dan lugar a úlcera e infección denominada "**úlcera neuropática**". Esta misma pérdida de la anestesia hace que el paciente no reconozca solo estos problemas, sino también los verdaderos cuerpos extraños como las tachuelas. (J,55,56)

Un Síndrome peculiar, la **amiotrofia diabética**, generalmente se presenta en hombres de mediana edad o mayores, afecta la parte anterior de los músculos del muslo, a menudo con dolor. Como otras mononeuropatías, puede no presentar remisión, pero casi siempre termina en 12 a 24 meses.

Cuando la pérdida sensitiva por polineuropatía es grave, pueden aparecer alteraciones secundarias a consecuencia de los traumatismos repetidos e inadvertidos sobre los pies.(1,4,5)

Es interesante que la **polineuropatía diabética difusa subclínica** identificada por la disminución de la conducción nerviosa puede aparecer en diabéticos tipo I en el momento del diagnóstico, y se normaliza al empezar la insulinoterapia. Sin embargo, no se ha demostrado un efecto de esta terapéutica sobre la neuropatía manifiesta.(4,7,8,9)

La **pérdida sensitiva** suele ser precedida por parestesias, como hormigueos, prurito y dolor cada vez mayor, las cuales ocurren meses o años antes. El dolor puede variar desde parestesias mínimas, hasta dolores fulgurantes intensos, y agravarse por la noche. Al final, los individuos muestran insensibilidad y disminución de las sensaciones táctiles. La pérdida sensitiva es simétrica y puede abarcar manos y pies. Esta alteración sensitiva empeora con la presión aplicada a los nervios inicialmente en nervios que están dentro de algún conducto óseo o fibrotendinoso, como el nervio mediano en el síndrome de túnel del carpo o los nervios en los tobillos.(55,56,58,59)

La neuropatía motora simétrica en los pacientes con DMNID aparece con frecuencia mucho menor que la sensitiva. Se manifiesta por debilidad de comienzo repentino, con una distribución que refleja la del nervio afectado (por ej., el ataque del nervio peroneo produce pie péndulo). Un número sorprendente de estas neuropatías mejora después de 6 a 8 semanas. Puede haber parálisis reversible de pares craneales y asumir la forma de ptosis palpebral (tercer par), desviación del ojo hacia afuera (cuarto par), incapacidad de desplazar el ojo hacia afuera (sexto par) o parálisis facial (de Bell) (séptimo par). Puede haber incluso ataque del octavo par y observar sordera temprana en mucho diabéticos con control inadecuado de la enfermedad. El pronóstico es satisfactorio y, en cuestión de semanas o meses, recupera la función. Las neuropatías aisladas están asociadas a menudo con una neuropatía simétrica distal.(4,6,9)

Entre los factores de riesgo para la **neuropatía somática** cabe mencionar la duración de la enfermedad, contacto con toxinas (etanol, uremia, etc.) y el control de la glucosa. La edad y la hipertensión podrían ser o no otros factores de riesgo. Otros factor para la **pérdida del sentido vibratorio**, así como posiblemente de las funciones de otras fibras grandes, es la talla del paciente. La altura o talla es un factor de riesgo por que, probablemente, los nervios más largos encontrados en las personas más altas podrían ser más susceptibles a daños metabólicos o isquémicos.(72)

En algunos casos de neuropatía también puede observarse un adelgazamiento inexplicable, especialmente en las de principio agudo o subagudo y que no depende únicamente de un control deficiente de la glucosa. Así, ha sido descrito un síndrome específico de "caquexia neuropática diabética" con grandes disminuciones de peso (hasta 45 kg., o sea, 60% del peso corporal). Generalmente el síndrome está asociado con neuropatía grave dolorosa de las dos extremidades inferiores y suele observarse con más frecuencia en pacientes de sexo masculino con trastornos emocionales (depresión), anorexia, impotencia, diabetes leve y ausencia de otras complicaciones de la diabetes. (4.5.58,59)

La **polineuropatía diabética indolora** se refiere a la ausencia de la función sensitiva de las fibras grandes y pequeñas con lo que hay pérdida de la sensación de dolor, de temperatura, táctiles, vibratorias y propioceptivas. Esta variedad de neuropatía se puede presentar sola y con distribución típica en extremidades inferiores y manos o bien puede estar asociada con otras formas de la neuropatía diabética. (4.5.13,55,59)

Muchas **neuropatías asimétricas agudas** están asociadas con dolor. La evolución clásica de estas neuropatías es la resolución espontánea. De hecho, es más probable que haya remisión en pacientes con neuropatía dolorosa de principio agudo, duración más corta de la diabetes, pérdida sensitiva menor y adelgazamiento importante. (59)

ETAPAS CLINICAS DE LA POLINEUROPATIA DIABETICA · DIFUSA: (8.9.72,74)

1. ETAPA 1: (NEUROPATIA ASINTOMATICA)

No hay síntomas de neuropatía, o la conducción nerviosa o las pruebas sensoriales cuantitativas muestran dos o más anomalías.

En esta etapa, el paciente se siente bien y puede continuar sin molestia sus actividades diarias. No obstante, la degeneración de las fibras nerviosas ha comenzado y, sin tratamiento, se puede esperar que empeore con el tiempo. Es por lo tanto, importante buscar las manifestaciones de la neuropatía en todos los pacientes, en vez de esperar que aparezcan los síntomas.

2. ETAPA 2: (NEUROPATIA SINTOMATICA)

Existen síntomas neuropáticos pero son menos intensos que en la etapa 3; además el examen neurológico, o la conducción nerviosa o las pruebas sensoriales cuantitativas muestran dos o más anomalías.

En esta etapa, el síntoma más común es el déficit de la percepción sensorial en las manos y en los pies. También puede tener debilidad muscular y malestar moderado en las extremidades, que alteran sus actividades, ataxia sensorial, entumecimiento) o parestesias (dolor neuropático).

3. ETAPA 3: (NEUROPATIA INCAPACITANTE)

Los síntomas neuropáticos son incapacitantes; además, el examen neurológico, o la conducción nerviosa o las pruebas sensoriales cuantitativas muestran dos o más anomalías.

En esta etapa, la debilidad muscular y la pérdida sensorial son tan graves que el paciente puede ser incapaz de caminar. El dolor en manos y pies puede ser incapacitante. La falta de percepción sensorial en las manos puede producir incapacidad funcional; en los pies, propicia los traumatismos, las ulceraciones, las infecciones e inclusive la amputación.

Aunque los síntomas y signos principales de la polineuropatía diabética difusa están presentes en las extremidades inferiores, con frecuencia ocurre participación sutil de las extremidades superiores, especialmente en hombres. Aunque no es frecuente que una persona con ceguera debida a la diabetes sea capaz de leer Braille, también es poco común que existan signos o síntomas sensoriales de polineuropatía difusa en las manos. La alteración de los músculos interóseos de las manos, observada frecuentemente en casos severos de neuropatía diabética, restringe los movimientos finos requeridos para actividades rutinarias tales como, abotonarse la camisa, amarrarse los zapatos y escribir.

**POLINEUROPATIA
DIABETICA
DIFUSA
(PERIFERICA DISTAL,
SENSITIVO-MOTORA)**

**PROCEDIMIENTOS
DIAGNOSTICOS**

PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

NEUROPATIA DIABETICA SINTOMATICA, ASINTOMATICA Y SUBCLINICA:

El **interrogatorio** y el **examen físico** continúan siendo los procedimientos fundamentales para identificar los trastornos de la función nerviosa producidos por la neuropatía diabética. El primero recoge los síntomas del trastorno y el segundo pone en evidencia sus signos. (3,4,5,7,8,70,72)

Nuevas técnicas e instrumentos sofisticados para realizar pruebas cuantitativas muy sensibles de la función nerviosa motora, sensitiva y autonómica, que al usarlas, se pueden identificar anomalías menos aparentes. P. ej., con las **mediciones de conducción nerviosa** se encuentra que, después de años de padecer diabetes, la mayoría de los pacientes tienen neuropatía, aunque muchos de ellos no tienen síntomas ni signos. (3,7,8,58,63,64,65,69,72)

NEUROPATIAS DIFUSAS Y FOCALES: (3,4,7,8,9,63,70,72)

La **neuropatía diabética** se subdivide de acuerdo a la distribución anatómica de la afección del sistema nervioso periférico. Los **síndromes** se agrupan dentro de dos apartados generales: **neuropatías difusas y focales**.

METODOS DE EVALUACION DIAGNOSTICA:

Historia clínica:

La historia clínica es el único método de evaluación que proporciona información sobre la hiperactividad nerviosa, en tanto que los déficits de función son detectables también por otros métodos de evaluación. (3,72)

El **interrogatorio** permite identificar los síntomas neuropáticos, para evitar influenciar las respuestas del paciente, es mejor dejar que éste describa espontáneamente sus molestias y luego hacer preguntas que permitan juzgar si los síntomas son de afección neurológica, así como su severidad y distribución anatómica. Los síntomas neurológicos están relacionados con hiperactividad nerviosa que se considera originada en sitios ectópicos de las fibras dañadas o en proceso de regeneración; la ausencia de síntomas son manifestación de función nerviosa disminuida o ausente, como consecuencia de la pérdida de fibras nerviosas, así como su atrofia y otras afecciones estructurales. (3,4,7,8,9,63,72)

El interrogatorio permite que el paciente manifieste sus síntomas, casi siempre detecta los síndromes de neuropatía focal y los cuadros avanzados de neuropatía autonómica, así como aquellos de polineuropatía simétrica distal con dolor severo. El examen físico permite descubrir signos neuropáticos y los exámenes de laboratorio y gabinete se practican principalmente para descartar otras posibles causas de neuropatía.(3,4)

En la gran mayoría de los casos de polineuropatía simétrica distal sin dolor severo y en la neuropatía autonómica difusa menos avanzada, el paciente suele ignorar los síntomas, restarles importancia, o no tenerlos y, por ello, puede dejar de referirlos. La historia clínica, basada solamente en las quejas de los pacientes, con frecuencia no detecta estas formas de neuropatía, que son las más frecuentes y constituyen el riesgo principal de lesiones en los miembros inferiores que pueden requerir amputación. En todos los pacientes diabéticos es indispensable, por lo tanto, llevar a cabo un **interrogatorio intencionado** acerca de los síntomas neuropáticos y un examen físico específicamente dirigido a descubrir los déficits neurológicos que caracterizan a la polineuropatía diabética difusa y a la neuropatía autonómica.

Los síntomas de hiperactividad nerviosa motora incluyen aumento transitorio del tono y fasciculaciones musculares; los relacionados con hipoactividad, de esta función nerviosa, son debilidad y atrofia. Los síntomas sensoriales, relacionados con hiperactividad nerviosa son, dolor y parestesias de varios tipos (piquetes, opresión, hormigueo, sensación de frío o calor, adormecimiento, "como si la parte estuviera dormida"); los relacionados con hipoactividad de esta función son identificados con poca claridad por el paciente: pérdida de la sensibilidad al tacto, dolor, temperatura, entre otras variedades. La hiperactividad autonómica se manifiesta como sudoración excesiva del tronco y la cara; los síntomas, relacionados con hipoactividad de esta función, son hipotensión ortostática, gastroparesia, alteraciones de esfínteres e impotencia, entre otros.(3,4,8,9,72)

Todos estos síntomas de neuropatía pueden identificarse a través de la historia clínica o se puede usar una lista de síntomas neuropáticos seleccionados (motores, sensoriales y autonómicos) que el médico califica como presentes o ausentes.(72)

Examen Físico:

Permite valorar la presencia y distribución de los déficits motores, sensoriales y autonómicos. La fuerza muscular se examina oponiendo resistencia manual contra el movimiento causado por la contracción del músculo. Los sistemas para graduar la fuerza muscular, listan 56 a 64 músculos individuales.

Esto rara vez se puede realizar y para valorar déficit motores en la neuropatía diabética, se ha recomendado circunscribir el examen a valorar la capacidad del paciente para: caminar sobre las puntas de los pies y los talones; levantarse de la posición de rodillas; extender los dedos de las manos; abducir los pulgares, extender y flexionar los pies y los ortijos. En la mayoría de los pacientes diabéticos solo pueden ser necesarios examinar un número menor de grupos musculares.(3,72)

Para detectar **déficits sensoriales** durante el examen habitual se examina el **dedo índice y el primer ortijo** de ambos lados. La sensibilidad a la posición y al movimiento de las articulaciones se valora desplazando manualmente el dedo o el ortijo, teniendo al paciente con los ojos cerrados. Otras variedades de sensibilidad se exploran sobre el aspecto dorsal del área cubierta de piel de la última falange de las partes mencionadas. Se utiliza una torunda de algodón para evaluar la percepción del tacto-presión un afilero para investigar la sensibilidad al dolor y un diapazón de 128 o 165 Hz para la vibración.(55,58,59,63)

El primer procedimiento diagnóstico aplicable a todos los pacientes diabéticos, tengan o no síntomas de neuropatía, es solicitarles que se descubran totalmente los pies, quitándose los zapatos y las medias o calcetines, antes de iniciar el examen físico en cada consulta.(72)

Se debe sospechar la posibilidad de neuropatía diabética en cualquier paciente con diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID). Como mínimo, en tales pacientes se debe realizar, cada tres meses, un interrogatorio con énfasis en los síntomas de la polineuropatía difusa y la neuropatía autonómica, así como un examen físico que incluya la valoración de la sensibilidad en las extremidades superiores e inferiores, los reflejos osteotendinosos, la medición de la tensión arterial en decúbito y de pie y la determinación de la frecuencia del pulso antes y después de realizar la maniobra de Valsalva. Cualquiera de los martillos de reflejos de uso común es apropiado para este examen, pero se debe tener en cuenta que los reflejos más afectados por la polineuropatía diabética difusa son los más distales, p. ej. el de Aquiles. Los tipos de sensibilidad que se deben valorar incluye tacto-presión, vibración, posición de las articulaciones y dolor. Puede ser suficiente explorarlos en el aspecto dorsal de la falange distal del dedo índice y del primer dedo del pie. Para valorar la sensibilidad al tacto-presión se emplea un isopo de algodón, para la vibración un diapazón de 25 cm y 256 Hz y para el dolor afileres rectos que han sido esterilizados y que se van a desechar después de usarlos. Una prueba simple para determinar la fuerza muscular de miembros inferiores, consiste en observar si el paciente es capaz de caminar sobre los dedos de los pies y sobre los talones y de levantarse después de estar hincado sin ayudarse de los brazos. Es importante, además, buscar evidencias de deformidad neuropática del pie o de ulceración.(3,4,8,9,63,70,72,74)

Los **síntomas característicos** incluyen dolor quemante, ardoroso, así como parestesias (adormecimiento o sensación de frío en los pies). Los **signos comunes** son disminución de la sensibilidad al tacto-presión, posición, vibración o dolor, ausencia o disminución de los reflejos osteotendinosos, atrofia de músculos intrínsecos o debilidad muscular.(3)

Pruebas Electrofisiológicas

Son confiables y reproducibles para detectar y caracterizar alteraciones del nervio periférico, músculo y placa neuromuscular. Los estudios de **conducción nerviosa** se realizan haciendo estimulación y registro, con electrodos aplicables sobre la piel y no producen molestias al paciente. Las determinaciones deben ser hechas manteniendo un estricto control de la temperatura de la piel y de los sitios para la estimulación y el registro; una técnica defectuosa puede invalidar por completo los resultados. Las evaluaciones siempre incluyen nervios sensitivos y motores. Los parámetros que suelen medirse son: **velocidad de conducción, amplitud y latencia del potencial.**(3, 6, 8, 9, 62, 63, 64, 65, 70, 72)

Las **pruebas electrodiagnósticas** pueden ser anormales en la mayoría de los pacientes diabéticos y la alteración no necesariamente correlaciona con los síntomas de neuropatía.(66, 67, 68) Un resultado anormal en las pruebas electrofisiológicas ayuda a confirmar la presencia de neuropatía, pero no indica que la alteración sea debida a la diabetes. En general, la amplitud del potencial de acción se relaciona con el número total de fibras nerviosas funcionales, en tanto que la **velocidad de conducción** refleja el estado de las fibras grandes mielinizadas motoras y sensitivas.(72)

Estos estudios registran la función de las fibras nerviosas grandes sensitivas y motoras. En general, la **amplitud de los potenciales** se relacionan con el número total de fibras activas, mientras que la **velocidad de conducción** refleja tamaño de fibras, mielinización, distancia entre nodos de Ranvier y resistencia axonal. En la **polineuropatía diabética difusa, la degeneración de los axones reduce la amplitud y latencia de los potenciales; la desmielinización disminuye la velocidad de conducción.** (3, 6, 8, 9, 62, 63, 64, 65, 70, 72)

Velocidad de conducción nerviosa:

La única forma objetiva de identificar la neuropatía diabética es mediante la velocidad de conducción nerviosa, ésta es más alta mientras mayor es el diámetro del nervio; la velocidad de las fibras gruesas es de 120 m por segundo en comparación con las fibras delgadas que solamente conducen a 50 m por segundo. Más de las dos terceras partes de todas las fibras de los nervios periféricos son delgadas. (3.8.60.65.69.71.72)

Las anomalías de la conducción nerviosa están presentes en la mayoría de los pacientes diabéticos, pero su correlación con las manifestaciones clínicas de neuropatía es pobre. Un paciente sin síntomas o déficits clínicos, o solo algunos de éstos, puede tener alteración marcada de la conducción nerviosa y algunos pacientes con neuropatía que causa gran dolor cursan con pruebas de conducción normales. (3.8)

La **electromiografía** con aguja molesta para el paciente, más difícil de realizar y menos confiable que los estudios de velocidad de conducción nerviosa. Mide el reclutamiento de unidades motoras de fibras grandes durante la actividad voluntaria, así como la fibrilación del músculo deneravado en reposo. Puede ser particularmente útil en la diabetes mellitus, cuando se emplea en conjunto con la conducción nerviosa, para identificar neuropatías focales, en particular la radiculopatía toraco-abdominal, que puede ser confundida con infarto del miocardio o abdomen agudo. (3.61.65.68.73)

Pruebas Sensoriales Cuantitativas:

Las pruebas sensoriales cuantitativas valoran sensaciones evocadas por estimulación de los receptores cutáneos y dependen de una respuesta subjetiva. Los resultados anormales, por lo tanto, no indican necesariamente una alteración de nervios periféricos. Existen varios instrumentos para medir la sensibilidad térmica (fibras pequeñas) o la percepción de la vibración (fibras grandes). (3.7.8.62)

La valoración cuantitativa de la sensibilidad cutánea solo se puede realizar de manera confiable con instrumentos que suelen ser complejos y cuyo uso no se ha generalizado. Se les ha empleado para determinar el umbral para la percepción de estímulos táctiles, vibratorios y térmicos. Han sido útiles para diagnosticar neuropatía subclínica y para demostrar que existen variedades de polineuropatía sensitivo-motora simétrica distal que distribuyen principalmente la sensibilidad al dolor y la temperatura (neuropatía de fibras pequeñas), otras que alteran la sensibilidad al tacto ligero, la vibración y la posición (neuropatía de fibras grandes) y aún otras que resultan de la pérdida de ambos tipos de fibras. (3.7.8.62)

Un instrumento de más fácil acceso es el **biotensiómetro**, que permite cuantificar el umbral de percepción para la vibración. Se sostiene en la mano del examinador y tiene en su extremo un botón que vibra en respuesta a una corriente eléctrica cuya intensidad también se regula manualmente. Como el umbral difiere en diversas partes del cuerpo y varía con la edad, el médico que decide emplear el biotensiómetro debe establecer sus propios valores de referencia en individuos normales de varios grupos etarios, antes de emplear el instrumento en pacientes diabéticos. Por tal motivo, no se ha generalizado su uso para el diagnóstico de esta alteración neurológica. (3,7,8,72)

Para el diagnóstico de polineuropatía diabética difusa (simétrica distal sensitivo-motora), es suficiente con demostrar anomalías de cualquiera de dos de las cuatro siguientes categorías: (70 72,74)

1. Síntomas Neuropáticos.
2. Signos sensitivos anormales.
3. Signos motores anormales.
4. Anormalidades electrofisiológicas.

Es claro que el diagnóstico se puede establecer con base en los hallazgos del interrogatorio y el examen físico, mientras que las pruebas electrofisiológicas son necesarias pero no indispensables. Por otro lado, como ya se mencionó, algunos pacientes desarrollan pies insensibles sin haber reconocido nunca síntomas neuropáticos. Por lo tanto, también se debe hacer el diagnóstico de neuropatía diabética cuando solo hay los signos de déficit sensitivos. Por último, los varios tipos de neuropatía diabética subclínica solo se pueden detectar con las pruebas de gabinete, puesto que en estos casos, por definición, no existen signos ni síntomas. Por ahora, no se puede recomendar el empleo de estas pruebas en todos los pacientes diabéticos en forma sistemática ya que tiene costo elevado, se realizan solo por especialistas (neurofisiólogos o medicina de rehabilitación) y no todos los hospitales cuentan con departamento de electrofisiología.

IMPORTANCIA DEL DIAGNOSTICO OPORTUNO:

Si bien la neuropatía diabética se puede manifestar por cuadros clínicos floridos que obligan al paciente a buscar atención médica, también es común que origine pérdida de la sensibilidad distal en las extremidades, que no siempre es identificada oportunamente y favorece el desarrollo de lesiones que, al complicarse, llevan a la amputación de miembros inferiores. (3,7,8)

Ahora se reconoce que la polineuropatía diabética difusa afecta tanto a los nervios somáticos sensitivos y motores, como a los autonómicos y representa la complicación crónica más frecuente de la diabetes. Esta variedad de neuropatía diabética constituye un factor predisponente hasta en el 82 % de las amputaciones efectuadas en pacientes diabéticos, aunque suele pasar desapercibida, debido a que el déficit de la función sensitiva, motora y autonómica, se desarrolla en forma insidiosa y con pocos síntomas que llamen la atención del paciente. (70,72,74)

Por lo tanto, la identificación oportuna de alteración neurológica en pacientes diabéticos, puede dar al paciente oportunidad de reducir considerablemente su riesgo de problemas graves del pie. Dicho diagnóstico obliga a reforzar la educación del paciente acerca de como debe cuidarse y, también, a intensificar las estrategias terapéuticas de la diabetes que podría detener la progresión o inducir la regresión de la polineuropatía. (3,72)

NORMAS PARA EL DIAGNOSTICO

Por tradición, el diagnóstico de neuropatía diabética se ha basado en la interpretación subjetiva de los síntomas neuropáticos y en signos específicos detectados con el examen físico. Estos parámetros clínicos son poco precisos, difíciles de cuantificar, carecen de sensibilidad para detectar la neuropatía subclínica y se obtienen con procedimientos que varían mucho de un centro clínico a otro y de uno a otro médico dentro de un mismo centro. Aunque estas limitaciones no invalidan al interrogatorio y al examen físico como los métodos de evaluación fundamentales para establecer el diagnóstico de neuropatía diabética, sí los hacen inapropiados, por sí mismos, para graduar el daño neuropático y valorar el curso de la neuropatía a través del tiempo, especialmente en investigaciones epidemiológicas y estudios clínicos sobre la historia natural y el efecto de las medidas profilácticas y terapéuticas. (3,7,8,9,70,72,74)

En febrero de 1988, se llevó a cabo una reunión de expertos, en San Antonio, Texas, auspiciada por la American Diabetes Association y la American Academy of Neurology, que tuvo por objeto elaborar una guía sobre los procedimientos recomendables, en investigaciones epidemiológicas y clínicas, para diagnosticar la polineuropatía diabética y clasificarla según su severidad. (8)

Convencidos de la validez de cada uno de los métodos de evaluación disponibles, esos expertos recomendaron que, para diagnosticar y clasificar de manera global a la polineuropatía diabética difusa, el paciente debería ser sometido por lo menos a una medición de las siguientes variedades: **síntomas clínicos, examen clínico, pruebas electrofisiológicas, pruebas sensoriales cuantitativas y pruebas de función autonómica.** Los pacientes quedan agrupados en la **clase I** (ausencia de síntomas); **clase II** (presencia de síntomas) y en cada clase son calificados en tres subclases (A, B, C), dependiendo de la clasificación otorgada a los síntomas y signos y el número y tipo de anomalías en las otras pruebas.

**POLINEUROPATIA
DIABETICA
DIFUSA
(PERIFERICA DISTAL,
SENSITIVO-MOTORA)**

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO

La diabetes mellitus acelera algunos procesos fisiológicos que tienen lugar normalmente. P. ej., si se examina el umbral de la percepción vibratoria contra la edad, se observa un deterioro progresivo en la población normal. En los pacientes diabéticos, la velocidad de declinación del umbral vibratorio con la edad es mayor.⁽⁷²⁾ De modo que, si estamos buscando un fármaco que vaya a prevenir el componente del daño nervioso relacionado con la diabetes, vamos a quedar desilusionados. Con el tratamiento satisfactorio, en cuanto al control metabólico manteniendo la glucosa en límites sanguíneos dentro de lo normal, el daño nervioso no va a aumentar, la función nerviosa no va a disminuir con tanta rapidez, y en términos terapéuticos, esto previene toda clase de problemas. Por tal motivo, la terapéutica definitiva de esta alteración neurológica debe estar encaminada al adecuado control de la glucemia.^(73,74,75,76,78)

Las varias medidas terapéuticas para la neuropatía diabética pueden agruparse en dos categorías: **1) tratamiento causal** y **2) tratamiento sintomático**.^(73,74,75) El primero se indica con un enfoque preventivo o paliativo y en ciertos momentos de la historia natural de la neuropatía diabética puede resultar curativo. El segundo es paliativo y, en ocasiones, de rehabilitación.

TRATAMIENTO CAUSAL

FACTORES NUTRICIONALES Y ALCOHOL

Tradicionalmente se considera que la deficiencia de ciertas vitaminas y otros micronutrientes puede favorecer el desarrollo de neuropatías. Por ello, durante muchos años se han empleado grandes dosis de vitamina B-12 en el tratamiento de la polineuropatía diabética difusa. Sin embargo, nunca se ha demostrado objetivamente la eficacia de esta terapéutica ni existe razonamiento fisiopatológico probado que de base a su empleo. Se ha intentado el tratamiento de los síntomas neuropáticos en diabéticos con una combinación de **vitaminas B**, formada por **tiamina** (100 mg 3 veces/día, vía oral), **ácido fólico** (3 mg/día, vía oral), **cianocobalamina** (1000 mcg I.M./día), y un amplio espectro de otras vitaminas. Se cifraron en este tipo de tratamiento grandes esperanzas, que luego resultaron poco fundamentadas; sin embargo, en los sujetos diabéticos está aumentado el catabolismo de proteínas y vitaminas B, y existen concentraciones séricas de vitaminas más bajas en los que sufren neuropatía diabética.^(73,75,76,77,79,80)

Con respecto a la **ingestión de alcohol**, varios investigadores han informado que la prevalencia de neuropatía diabética sintomática es varias veces mayor entre los pacientes diabéticos que consumen alcohol en comparación con los que no lo hacen. Como el alcohol es una neurotoxina reconocida, parece prudente proscribir su uso, tanto en prevenir como, para mejorar el curso clínico de la neuropatía diabética. (79)

CONTROL DE LA GLUCEMIA:

Está demostrado que aún más que la retinopatía y la nefropatía, la polineuropatía diabética difusa puede mejorar con un control optimizado de la glucemia. Este control produce mejoría significativa de la percepción de la vibración y del dolor. Hay una disminución de las anomalías de la velocidad de conducción nerviosa en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) tratados con bombas de infusión continua de insulina, y en pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) en quienes se inició el tratamiento de la diabetes con insulina o bien se prescribió insulina para reemplazar hipoglucemiantes orales que no estaban logrando un buen control de la glucemia. Algunos pacientes con dolor intenso debido a neuropatía diabética han obtenido cierto alivio al ser tratados por periodos cortos con infusiones intravenosas de insulina, independientemente del grado de mejoría logrado en el control de la glucemia. (34, 35, 81, 82)

El control adecuado de la glucemia pueden prevenir la aparición de la neuropatía y, por sí solo puede ser eficaz para producir mejoría sintomática. Se reconoce, además, que un buen control de la diabetes limita la rapidez con la que progresa esta complicación. (81, 82)

INHIBIDORES DE LA ALDOSA REDUCTASA:

Aún con el mejor esfuerzo para optimizar el control de la diabetes, la mayoría de los diabéticos no logran mantener normal la concentración plasmática de glucosa por periodos largos y continúan con cierto grado de hiperglucemia. Por ello, en presencia de neuropatía diabética, está indicado corregir además las consecuencias de la hiperglucemia sobre el metabolismo del nervio, empleando **inhibidores de la aldosa reductasa**. Estos medicamentos se han estudiado ampliamente in vitro y en animales de experimentación valorando sus efectos sobre el metabolismo de varios tejidos, incluyendo nervios periféricos, y sobre diversas complicaciones de la diabetes. En humanos, la mayor experiencia se ha acumulado a través de estudios clínicos en neuropatía diabética, principalmente con **sorbinil, ponalrestat y tolrestat**. (84, 85, 86, 87, 93, 96, 97, 99)

Sorbinil, fue el primero en estudiarse, los estudios clínicos sirvieron para demostrar la eficiencia de la inhibición de la aldosa reductasa sobre varios parámetros clínicos, electrofisiológicos y patológicos de la polineuropatía diabética difusa. El tratamiento con este fármaco produjo una mejoría significativa del dolor y las parestesias, así como de la velocidad de conducción nerviosa motora, en pacientes diabéticos con esta alteración neurológica. En cuanto a los cambios patológicos, en biopsias seriadas del nervio safeno externo antes y después del tratamiento, se demostró que estimula fenómenos regenerativos de las lesiones estructurales típicas de esta neuropatía en pacientes diabéticos. Durante el tratamiento activo con este fármaco, se encontró aumento en el número de fibras mielinizadas y cambios morfológicos indicadores de regeneración como lo es la remielinización de las fibras previamente dañadas por la neuropatía. Estos resultados indicaron la posibilidad de que la inhibición de la aldosa reductasa fuera capaz de mejorar inclusive daños estructurales avanzados de la polineuropatía diabética difusa. Lamentablemente, el desarrollo de **sorbinil** tuvo que ser interrumpido debido a reacciones adversas graves, particularmente las de hipersensibilidad, que se atribuye al hecho de que sorbinil es un derivado de la hidantoína. (84, 85, 90, 93, 96.)

Ponalrestat no alcanza concentraciones apropiadas en el nervio periférico. Los resultados de los estudios clínicos acerca del tratamiento de la polineuropatía diabética difusa, con este fármaco, en general no han sido satisfactorios y en enero de 1990 el fabricante anunció la interrupción del desarrollo del producto, por no poder demostrar eficacia significativa. (87, 88, 92)

Tolrestat actualmente es motivo de un amplio programa de estudios clínicos. Ha sido aprobado en varios países, incluyendo México, para el tratamiento de la polineuropatía diabética difusa y otras variedades de neuropatía en pacientes diabéticos. No es un derivado de la hidantoína y se ha encontrado que es menos tóxico que sorbinil y más eficaz que ponalrestat y sorbinil. (98)

El **tolrestat** detiene la progresión de la neuropatía diabética y modifica positivamente su curso. Inhibe la aldosa reductasa, previniendo la acumulación dañina de sorbitol en el nervio. Penetra en las células nerviosas e inhibe la aldosa reductasa convertora de la glucosa, bloqueando así la vía de los poliols, a través de la cual se forma sorbitol. Interrumpe la vía hacia la amputación; interrumpe la degeneración neuropática; de hecho, su uso continuo aumenta la regeneración de las fibras. (83) Estabiliza la función sensorial, lo que contribuye a la prevención de las úlceras del pie; después de un año de tratamiento con **tolrestat**, los pacientes tuvieron mejoría significativa de la percepción sensorial en los ortijos. (83, 84) Alivia las parestesias, mejorando el bienestar del paciente; se demostró mejoría significativa de los síntomas parestésicos después de un año de tratamiento con **tolrestat**. Conserva la conducción nerviosa; la velocidad de conducción nerviosa motora se estabilizó después de 6 meses de empleo de **tolrestat**. Dicha

estabilidad se mantuvo mientras los pacientes continuaron tomando tolrestat.(83,84,86,88,90)

La presentación comercial actual es en cápsulas de 200 mg. Dosis estándar de 200 mg/día vía oral en una sola toma por las mañanas, en pacientes diabéticos con polineuropatía difusa, ha mostrado mejoría significativa en cuanto a pruebas electrofisiológicas a las 24, 42 y 52 semanas de iniciado el tratamiento. Produce mejoría temprana sintomática y mejoría continua de la velocidad de conducción nerviosa sensitiva y motora de todos los nervios estudiados.(3,84,91) Con mismo esquema de tratamiento produce mejoría del umbral vibratorio que se midió en el carpo. Se ha demostrado que al interrumpir dicho esquema de tratamiento en estos pacientes, los parámetros comentados declinan rápidamente así como reaparece la sintomatología neuropática y al reiniciar el mismo, estos se vuelven a recuperar y desaparece la sintomatología.(84,85,88,89,90,97)

Estudios clínicos a largo plazo con uso de tolrestat, han mostrado mejoría significativa de la sensibilidad en manos y pies de pacientes diabéticos con neuropatía difusa. En los mismos las concentraciones del fármaco estuvieron presentes en el nervio periférico, donde redujo la concentración de sorbitol y fructuosa. Las biopsias de nervios periféricos en estos pacientes, revelaron importante aumento de la regeneración de fibras nerviosas, indicando que inclusive con neuropatía severa, el empleo de tolrestat se asoció con aumento favorable de la regeneración de fibras nerviosas. La utilidad de estos medicamentos en el tratamiento de la neuropatía diabética es buena, especialmente si son administrados en las fases tempranas del desarrollo de esta alteración y durante un tiempo suficientemente prolongado.(197,98,99)

El tratamiento con **tolrestat** se ha asociado sólo con una **reacción adversa** de importancia clínica: **elevación de enzimas hepáticas**. Estas elevaciones suelen ocurrir sin ningún síntoma, en su mayoría en los primeros seis meses de tratamiento y desaparecen completamente después de suspender el medicamento.(3,83,94,97)

Los estudios de investigación tipo meta-análisis, relacionados con tratamiento de la polineuropatía diabética difusa con tolrestat 200 mg/día, comparado con placebo, sobre la velocidad de conducción nerviosa de los nervios motores, ha mostrado mejoría en este parámetro electrofisiológico a los 6 meses de tratamiento, en aproximadamente 1 mts/seg, y 2 mts/seg al año. La amplitud de los potenciales nerviosos mejoró a las 52 semanas de tratamiento e inclusive aumentaron en los nervios tibiales, surales y peroneos. Por tanto, cuanto mayor sea el tiempo de tratamiento del paciente, tanto mayor es la probabilidad de recuperación de la amplitud de la respuesta nerviosa; mejorando la densidad de las fibras nerviosas y probablemente el número de fibras en regeneración. La amplitud de la respuesta del nervio sural tiene muy buena correlación con la densidad de las fibras; el porcentaje de fibras en regeneración está relacionado

con la duración del tratamiento. De modo que hay buena concordancia morfológica y electrofisiológica entre los datos de las biopsias y los datos electrofisiológicos.(97,98,99)

En términos generales los efectos de tolrestat para mejorar la función nerviosa en los pacientes diabéticos con polineuropatía difusa se pueden explicar porque este medicamento (3.7,8,33,42,74,77,78,79,83,84,86,89,91,94,95)

1. Previenen la disminución intracelular de mioinositol.
2. Normaliza la actividad de la Na,K-ATPasa.
3. Previene el edema nodal y paranodal de las fibras mielinizadas largas, así como la acumulación de Na⁺⁺ en el interior de los axones y.
4. Previene otras alteraciones del contenido de sodio.

Estudios en ratas diabéticas han demostrado que tolrestat tiene los siguientes efectos sobre la función nerviosa:(92,95,97,99)

1. Mejora la conducción nerviosa.
2. Previene la disminución intracelular de mioinositol.
3. Normaliza la actividad de la Na,K-ATPasa.
4. Previene el edema nodal y paranodal.
5. Previene la acumulación intracelular de Na⁺⁺.
6. Previene o revierte la separación axoglial.
7. Estimula la regeneración de fibras nerviosas.

Estudios en pacientes diabéticos con polineuropatía difusa el tolrestat ha mostrado los siguientes efectos en relación a la alteración neurológica: (3.7,8,33,42,74,77,78,79,83,84,86,89,91,94.)

1. Mejoría de los síntomas neuropáticos.
2. Mejoría de la conducción nerviosa.
3. Disminución de sorbitol y fructuosa endoneurales.
4. Reparación de atrofia axonal y de la separación axogliales.
5. Aumento de la regeneración de fibras nerviosas.

Por todas estas características, hasta el momento el único tratamiento capaz de prevenir, mejorar y revertir las alteraciones de la función nerviosa en pacientes diabéticos con polineuropatía difusa son los inhibidores de la aldosa reductasa, en particular el tolrestat.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

CONTROL DEL DOLOR

Aunque todas las complicaciones de la diabetes son molestas, la neuropatía es el problema que más probablemente va a exigir la atención inmediata del paciente. En la mayoría de los casos el paciente se queja de la sensibilidad alterada. Algunas veces, la percepción de varios estímulos está disminuida; otras veces es aberrante, como la sensación de piquetes de "alfileres y agujas" en las extremidades. Frecuentemente, sin embargo, el problema principal es dolor. En algunos casos el dolor es tan severo que afecta toda la existencia del paciente, haciendo imposible una vida normal. El tratamiento de este problema es uno de los aspectos más difíciles del cuidado de la diabetes. (3, 100)

El tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa es difícil por varias razones. En primer lugar, en dolor en esta alteración neurológica es multifactorial. En segundo lugar, estamos tratando con una sintomatología que aparentemente es el resultado de una lesión orgánica, como de la interpretación subjetiva de las señales que parten de esa lesión. En tercer lugar, la naturaleza del dolor neuropático, que aparece y desaparece en forma espontánea, complica la evaluación del tratamiento. (3, 104) Finalmente, los pacientes con dolor crónico suelen ser personas infelices, percibidos por el médico como demandantes y difíciles de tratar; frecuentemente, quizá por la incapacidad del médico para ofrecerles ayuda eficaz, ya que las medidas terapéuticas para el control del dolor de ésta con frecuencia produce, cuando mucho, alivio parcial y por tanto, estos pacientes despiertan en sus médicos hostilidad significativa. (3)

Se ha sugerido una secuencia para el tratamiento del dolor en la polineuropatía diabética difusa, que se asocia con las medidas más simples y progresa hasta el uso de medicamentos con efectos secundarios potenciales más severos. Entre las medidas físicas simples para iniciar el tratamiento se encuentran los baños de agua tibia, el uso de medias elásticas y la estimulación nerviosa transcutánea. Las medias pueden proporcionar cierto alivio de parestias e hiperestesias al evitar el movimiento de los folículos pilosos que podría estar originando dichos síntomas. La estimulación nerviosa transcutánea es un procedimiento benigno que ha resultado benéfico en algunos pacientes. Apparently, los mejores resultados se obtienen cuando se hacen varios ensayos terapéuticos colocando los electrodos en diferentes sitios, incluyendo áreas que no son dolorosas o aún sobre nervios que no parecen afectados por la neuropatía. (6, 8, 9, 58, 100, 104)

Los medicamentos iniciales pueden ser los **analgésicos simples** (aspirina, paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos). **En general, se deben evitar los analgésicos que pueden causar adicción.**(3)

Crema de capsaicina al 0.075 %, en aplicación tópica, proporciona alivio a una proporción considerable de pacientes con trastorno de la sensibilidad epicrítica (fenómeno que sobreviene después de la crisis). Esta disfunción en la sensibilidad ocasiona dolor con sensación de quemadura o hiperestésias severas que se producen por el contacto con las sábanas. Este medicamento ejerce sus efectos analgésicos bloqueando el dolor sin afectar la sensibilidad al tacto o la vibración. Se supone que bloquea selectivamente las neuronas nociceptivas C, además de depletar y prevenir la reaccumulación de sustancia P. (100,101,104,105,110)

La **infusión intravenosa de insulina**, durante períodos tan cortos como dos días, en algunos casos ha producido mejoría significativa del dolor que se puede prolongar sin recurrencia durante varias semanas después que el paciente regresa a su tratamiento habitual de la diabetes. (3,4,6,8,9,100,104) La otra variedad de dolor que manifiestan los pacientes con polineuropatía diabética difusa, es profunda, mal localizada y comparable a un dolor dental. Es una alteración de la sensibilidad protopática (afección que no es la continuación ni la consecuencia de otra). Suelen responder mal al tratamiento tópico y, por ello, se emplean otros medicamentos. La infusión intravenosa de insulina suele aliviar este tipo de dolor.

La **clonidina** se ha empleado con éxito en algunos síndromes de causalgia. Aunque no se ha demostrado en forma concluyente su eficacia sobre el dolor de la polineuropatía diabética difusa, puede estar justificado su empleo en vista de que es un medicamento bien tolerado. La dosis inicial no debe exceder 100 microgramos y se debe administrar por la noche para evitar somnolencia e hipotensión ortostática. Posteriormente la dosis se aumenta hasta un máximo de 500 microgramos y se recomienda suspender el medicamento si no hay respuesta. (3,100,104) Se ha intentado también en forma transdérmica sin resultados estadísticos significativos. (103)

Mexiletina, un análogo estructural de la lidocaína, que se administra por vía oral, ha producido mejoría significativa del dolor, hiperestesia y parestesias, en pacientes diabéticos con neuropatía dolorosa crónica tratados durante 26 semanas, con dosis de 200 a 600 mg/día. Sin embargo, estudios clínicos a largo plazo con esta modalidad de tratamiento, no han mostrado buenos resultados con significancia estadística, además de sus efectos tóxicos potenciales y de no modificar el curso clínico de esta neuropatía, no se recomienda ya su uso. (3,100,104,106,108)

La **pentoxifilina**, un agente hemorreológico, se ha empleado en algunos pacientes con dolor por neuropatía diabética crónica logrando mejoría parcial de la sintomatología. Su indicación puede ser más evidente cuando existen razones para pensar que existe un factor isquémico entre las causas de la neuropatía. Las dosis utilizadas son de 400 mg vía oral por las mañanas; mejores resultados se han demostrado en aplicación intravenosa a dosis de 300 a 600 mg/24 hrs. (3.100.104.107)

Antidepresivos y tranquilizantes pueden ser más eficaces, que los anteriores, para controlar el dolor, pero también son susceptibles de causar efectos colaterales más serios. Deben ser considerados para su empleo cuando las medidas anteriores, que en general son bien toleradas, no producen resultados satisfactorios. Se ha demostrado la eficacia para el tratamiento del dolor en la polineuropatía diabética difusa de varios antidepresivos tricíclicos administrados en combinación con fenotiazidas. Pueden usarse dosis de 25 a 75 mg/día (sin pasar de 1 mg/Kg/día) de amitriptilina y de 1 a 6 mg/día de flufenazina, por vía oral. Es importante administrar una dosis óptima de estos medicamentos durante 7 a 14 días, antes de decidir si existe o no respuesta terapéutica. Por otro lado, se debe tomar en cuenta que los tricíclicos, las fenotiazidas, o ambos, pueden agravar la hipotensión ortostática, producen retención urinaria y agravar la impotencia. (109) Hasta el momento todos los estudios realizados en estos pacientes, no demuestran resultados significativos en relación a mejoría de los síntomas. (3.100.104)

Difenilhidantoína (3-5 mg/kg vía oral) repartidos en 1 a 3 tomas o alcanzar niveles terapéuticos en sangre de 10 mcg/ml o carbamacepina. Se han comunicado casos de mejoría de las parestesias diabéticas en la tercera parte a la mitad de los sujetos estudiados. Estos fármacos probablemente actúen mediante estabilización de los potenciales transmembrana axonales, bloqueando de esta forma el dolor y la parestesia. La carbamacepina origina mayor número de efectos colaterales (náusea, vómito, somnolencia, mareos y ataxia) que la difenilhidantoína. Debe administrarse en las dosis anticonvulsivas habituales; 10 a 20 mg/kg/día, sin pasar de 1200 mg/24 hrs., o alcanzar dosis terapéuticas en sangre de 8 a 10 mcg/ml. La alta frecuencia de efectos colaterales es la que ha limitado su uso a largo plazo. (3.7.9.100.102.104)

Cabe señalar, finalmente, que la infusión intravenosa lenta de 5 mg/Kg. de lidocaína, durante 30 minutos, puede proporcionar alivio del dolor intratable de la polineuropatía diabética difusa durante 3 a 21 días. Si el dolor se localiza sobre la distribución de una raíz nerviosa en particular, este alivio temporal puede ser todo lo que es requerido, puesto que dicho tipo de dolor por mono neuropatía es autolimitado. Con base en la comprensión actual de la patogénesis y de la historia natural de la neuropatía diabética dolorosa, debe quedar proscrito el tratamiento que busca bloquear el dolor por medio de la inyección de lidocaína o de alcohol directamente en las raíces nerviosas o los ganglios. (3.100.104)

NEUROPATIA ASINTOMATICA:

La detección de polineuropatía diabética difusa asintomática tiene gran importancia para intensificar las medidas preventivas de las complicaciones de esta neuropatía (Úlcera neuropática y articulación de Charcot). Los pacientes con neuropatía asintomática tienen alto riesgo de problemas graves en los pies y por lo tanto requieren educación especial sobre el cuidado de las extremidades inferiores, además de seguimiento estrecho. Por no ocasionar síntomas, no se requiere de tratamiento para la misma, sin embargo, de acuerdo a la fisiopatología de esta alteración neurológica, se debe incluir en su tratamiento, además del control adecuado de la glucemia, inhibidores de la aldosa reductasa (tolrestat) en forma preventiva a largo plazo.(3)

BIBLIOGRAFIA

1. Boulton AJ, Menzinger G. Diabetic neuropathy: introduction. *Diabet Med.* 1995; 12:291.
2. Partanen J, et al. Natural History of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995;333:89-94.
3. Zorrilla Hernández E, et al. Neuropatía diabética. Conceptos actuales sobre etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Gac Med Mex.* 1994;130:18-25.
4. Swenson MR. Diabetic peripheral neuropathy. *Curr Ther Endocrinol Metab.* 1994;5:416-9.
5. Vinik AI, et al. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care.* 1992;15:1926-75.
6. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). American Diabetes Association. *Diabetes.* 1993;42:1555-8.
7. Veves A, Sarnow MR. Diagnosis, Classification, and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Pediatr Med Surg.* 1995;12:19-30.
8. Orchard TJ. From diagnosis and classification to complications and therapy. DCCT. Part II? Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 1994; 17:326-38.
9. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Summary and recommendations. *Diabetes Care.* 1992;15:1104-7.
10. Ziegler D, et al. The epidemiology of diabetic neuropathy. DiaCAN Multicenter Study Group. *Diabet Med.* 1993;10(Suppl 2):825-65.
11. Young MJ, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993 ;36:150-4.
12. Ziegler D, et al. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabetes Complications.* 1992;6:49-57.
13. Hendriksen PH, et al. Subclinical diabetic neuropathy: similarities between electrophysiological results of patients with type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1992;35:590-5.
14. Bradley JL, et al. Myelinated nerve fibre regeneration in diabetic sensory polyneuropathy: correlation with type of diabetes. *Acta Neuropathol Berl.* 1995; 90:403-10.
15. Migdalis IN, et al. Insulin-like growth factor-I and IGF-I receptors in diabetic patients with neuropathy. *Diabet Med.* 1995;12:823-7.
16. Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Rev.* 1995;11:193-225.
17. Sima AA, Ward JD. Nervous system abnormalities in diabetes. Introduction. *Diabetes Metab Rev.* 1995;11:179-80.

18. Giannini C, Dyck PJ. Basement membrane reduplication and pericyte degeneration precede development of diabetic polyneuropathy and are associated with its severity. *Ann Neurol*. 1995;37:498-504.
19. Sima AA, Green DA. Diabetic neuropathy in the elderly. *Drugs*. 1995;6:125-35.
20. Sima AA. Pathological definition and evaluation of diabetic neuropathy and clinical correlations. *Can J Neurol Sci*. 1994;21:513-7.
21. Vascher TC, Toplak H. Endothelial dysfunction and diabetic angiopathy. *Diabetologia*. 1994;37:1167-8.
22. Cameron EN, Cotter MA. The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. *Diabetes Metab Rev*. 1994;10:189-224.
23. Wright RA, Nukada H. Vascular and metabolic factors in the pathogenesis of experimental diabetic neuropathy in mature rats. *Brian*. 1994;117:1395-407.
24. Giannini C, Dyck PJ. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus. *Ann Neurol*. 1994;36:408-15.
25. Said G, et al. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1994;35:559-69.
26. Shindo H, Tawata M, Onaya T. Reduction of cyclic AMP in the sciatic nerve of rats made diabetic with streptozotocin and the mechanism involved. *J Endocrinol*. 1993;136:431-8.
27. Yorek MA, et al. Reduced motor nerve conduction velocity and Na(+)-K(+)-ATPase activity in rats maintained on L-fucose diet. *Diabetes*. 1993;42:1401-6.
28. Brismar T. Abnormal Na+-currents in diabetic rat nerve nodal membrane. *Diabet Med*. 1993;10:1105-25.
29. Scarpini E, et al. Phenotypic and proliferative properties of Schwann cells from nerves of diabetic patients. *J Clin Pharmacol Res*. 1992;12:211-5.
30. Beggs J, et al. Innervation of the vasa nervorum: changes in human diabetics. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1992;51:612-29.
31. Nukada H. Mild ischemia causes severe pathological changes in experimental diabetic nerve. *Muscle Nerve*. 1992;15:1116-22.
32. Malik RA, et al. Endoneurial capillary abnormalities in mild human diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:557-61.
33. Sima AA, et al. Endoneurial microvessels in human diabetic neuropathy: endothelial cell dysfunction and lack of treatment effect by aldose reductase inhibitor. *Diabetes*. 1991; 140:1090.
34. Nathan DM. The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain?. *Ann Intern Med*. 1996;124:86-9.
35. Malone JL, et al. The effect of hyperglycemia on nerve conduction and structure, age dependent. *Diabetes*. 1996;45:2C3-15.
36. Ward JD. Biochemical and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Clin Invest Med*. 1995;18:267-74.
37. Di Mario U, et al. Electrophysiological alterations of the central nervous system in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*. 1995;11:259-77.
38. Pfeifer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present, and future. *Diabetes*. 1995;44:1355-61.

39. Simpson LO. Vascular factors in diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1995; 38:872-3.
40. Stevens MJ, Feldman EL, Green DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabet Med*. 1995;12:566-79.
41. Flynn MD, Tooke JE. Diabetic neuropathy and the microcirculation. *Diabet Med*. 1995;12:298-301.
42. Tilton RG, et al. Inhibition of sorbitol dehydrogenase. Effects on vascular and neural dysfunction in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 1995; 44:234-42.
43. Schoemaker JH. Impaired axonal transport in diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17:1362.
44. Tesfaye S, Malik R, Ward JD. Vascular factors in diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1994;37:847-54.
45. Simmons D, Ng-LL, Bomford J. Relationship between myoinositol influx and lipids in diabetic neuropathy. *Acta Diabetol*. 1993;30:233-7.
46. Scarpini E, et al. Decrease of nerve Na(+), K(+)-ATPase in the pathogenesis of human diabetic neuropathy. *J Neuro Sci*. 1993;15:159-67.
47. Eichberg J, et al. Inositol and phospholipid metabolism in diabetic nerve. *Diabet Med*. 1993;10:165-205.
48. Thomas PK. A critical assessment of vascular factors in the causation of diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1993;10:625-35.
49. Ward KA, Dellacorte MP, Grisafi PJ. Pathophysiology of diabetic neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1993;83:149-52.
50. Raccach D, et al. Hypotesis: Low Na/K-ATPase activity in the red cell membrane, a potential marker of the predisposition to diabetic neuropathy. *Diabete Metab*. 1992;18:236-41.
51. Walls TJ. Metabolic and toxic peripheral neuropathies including diabetes. *Curr Opin Neurol Neurosurg*. 1992;5:375-8.
52. Shindo H, et al. The role of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and polyol metabolism in diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:393-8.
53. Green DA, et al. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care*. 1992;15:1902-25.
54. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Morphological and biochemical measures. *Muscle Nerve*. 1992;15:1147-9.
55. Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1993;16:1446-52.
56. Morgan JM, Biehl WC, Wagner FW Jr. Management of neuropathic arthropathy with the Charcot Restraint Orthotic Walker. *Clin Orthop*. 1993;296: 58-63.
57. Boulton AJ. Causes of neuropathic pain. *Diabet Med*. 1993;10:825-69.
58. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 1992;15:1144-46.
59. Watkins PJ. Clinical observations and experiments in diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1992;35:2-11.

60. Albers JW, Brown MB, Sima AA, Green DA. Nerve conduction measures in mild diabetic neuropathy in the Early Diabetes Intervention Trial: the effects of age, sex, type of diabetes, disease duration, and anthropometric factors. Tolrestat Study for the Early Diabetes Intervention trial. *Neurology*. 1996; 46:85-91
61. Brill V, Greene DA, Sima AA. Single-fibre electromyography in diabetic peripheral polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1996;19:2-9.
62. Horowitz SH. Correlation of near-nerve sural conduction and quantified sensory testing in patients with diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 1995;18:1202-4.
63. Gentile S, et al. Simplified diagnostic criteria for diabetic distal polyneuropathy. *Acta Diabetol*. 1995;32:7-12.
64. Walker FD. Nerve conduction studies in diabetic neuropathy. *Neurology*. 1995; 45:849-50.
65. Mabin D. Electrophysiological study of diabetic neuropathies. *Ann Med Inter*. 1994;145:36-43.
66. Claus D, et al. Assessment of diabetic neuropathy: definition of norm and discrimination of abnormal nerve function. *Muscle Nerve*. 1993;16:757-68.
67. Sosenko JM, et al. A prospective study of sensory function in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 1993;10:110-4.
68. Ziegler D, Muhlen H, Gries FA. Neurophysiological tests in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non insulin-dependent) diabetic patients with subclinical and symptomatic neuropathy. *Diabetologia*. 1992;35:1099-100.
69. Redmond JM, et al. Sensory testing versus nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1992;15:1334-9.
70. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Summary and recommendations. Quantitative sensory testing. *Electrodiagnostic measures*. *Muscle Nerve*. 1992;15:1150-70.
71. Sima AA, et al. The reproducibility and sensitive of sural nerve morphometry in the assessment of diabetic peripheral polyneuropathy. *Diabetologia*. 1992; 35:560-9.
72. Dyck PJ, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of test and criteria for diagnosis and stage severity. *Neurology*. 1992;42:1164-70.
73. Calissi PT, Jaber LA. Peripheral diabetic neuropathy: current concepts in treatment. *Ann Pharmacother*. 1995;29:769-77.
74. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus Report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol*. 1995;38:478-82.
75. Mahoney JE, Gray SL, Carnes M. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 1995;21:802.
76. Clark CM Jr, Lee DA. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;332:1210-7.
77. Schoemaker JH. Pharmacological treatment of diabetic peripheral neuropathy: challenges and possibilities. *Br J Clin Pract* 1994 Mar-Apr; 48(2):91-6.
78. Jakobsen J. Treatment of diabetic polyneuropathy. *Acta Neurol Scand*. 1992; 86:1-2.

79. Tomlinson DR. The pharmacology of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Rev.* 1992;8:67-84.
80. Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1996;124:90-6.
81. Crofford OB. Diabetes control and complications. *Ann Rev Med.* 1995;46:267-79.
82. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). *Ann Intern Med.* 1995;122:561-8.
83. Giugliano D, et al. Tolrestat in the primary prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes care.* 1995;18:536-41.
84. Green DA, et al. Aldose reductase inhibitors: an approach to the treatment of diabetic nerve damage. *Diabetes Metab Rev.* 1993;9:161-76.
85. Terranova R, Luca S. Treatment with an aldose reductase inhibitor in peripheral neuropathy in elderly diabetic patients. *Minerva Med.* 1993; 84:461-6.
86. Sima AA, et al. Effect of hyperglycemia and the aldose reductase inhibitor tolrestat on sural nerve biochemistry and morphometry in advanced diabetic peripheral polyneuropathy. The Tolrestat Study Group. *J Diabetes Complications.* 1993;7:157-69.
87. Krans HM. Recent clinical experience with aldose reductase inhibitors. *Diabet Med.* 1993;10:445-85.
88. Ward JD. Progress and treatment in diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 1993; 10:45-65.
89. Green DA, Sima AA. Effects of aldose reductase inhibitors on the progression of nerve damage. *Diabet Med.* 1993;10:315-325.
90. Tomlinson DR. Aldose reductase inhibitors and the complications of diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1993;10:214-30.
91. Krentz AJ, et al. Metabolic effects of aldose reductase inhibition in diabetic man. *Diabetes Res.* 1992;19:41-8.
92. Cameron EN, Cotter MA. Dissociation between biochemical and functional effects of the aldose reductase inhibitor, ponalrestat, on peripheral nerve in diabetic rats. *Br J Pharmacol.* 1992;107:939-44.
93. Tomlinson DR, Willars GB, Carrington AL. Aldose reductase inhibitors and diabetic complications. *Pharmacol ther.* 1992;54:151-94.
94. Macleod AF, et al. A multicentre trial of the aldose-reductase inhibitor tolrestat, in patients with symptomatic diabetic peripheral neuropathy. North European Tolrestat Study Group. *Diabetes Metab.* 1992;18:14-20.
95. Van Gerven JM, Lemkes HH, van Dijk JG. Long-term effects of tolrestat on symptomatic diabetic sensory polyneuropathy. *J Diabetes Complications.* 1992; 6:45-8.
96. Krans HM. Recent clinical experience with aldose reductase inhibitors. *J Diabetes Complications.* 1992;6:39-44.
97. Green DA. Effects of aldose reductase inhibitors on the progression of nerve fibre damage in diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications.* 1992;6:35-8.

98. Boulton AJ, Levin S, Comstock J. A multicentre trial of the aldose reductase inhibitor, tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1990;33:431.
99. Green DA, Sima AA. Aldose reductase inhibitor treatment normalizes axo-glial dysjunction and improves nerve fiber pathology in advances diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1991;40:9A.
100. Galer BS. Neuropathic pain of peripheral origin: advances in pharmacologic treatment. *Neurology*. 1995;45:517-25.
101. Rains C, Bryson HM. Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs*. 1995;7:317-28.
102. McQuay, et al. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ*. 1995;311:1047-52.
103. Byas Smith MG, et al. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-sage design. *Postgrad Med J*. 1995;60:267-74.
104. Wright JM. Review of the syntomatic treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacotherapy*. 1994;14:689-97.
105. Zhang WY, Li-Wan-PO A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46:517-22.
106. Stracke H, et al. Mexiletine in treatment of painful diabetic neuropathy. *Med Clin*. 1994;89:124-31.
107. Rendell M, Bamisedum O. Skin blood flow and current perception in pentoxifylline-treated diabetic neuropathy. *Angiology* 1992 Oct; 43(10):843-51.
108. Stracke H, et al. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1992;15:1550-5.
109. Sindrup SH, Brosen K, Gram LF. The mechanism of action of antidepressants in pain treatment: controlled cross-over studies in diabetic neuropathy. *Clin Neuropharmacol*. 1992;15:380A-381A.
110. Tandan R, et al. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. Effect on sensory function. *Diabetes Care*. 1992 ;15:8-18.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

TITULO

Valor comparativo entre el interrogatorio y la exploración física intencionadas VS velocidad de conducción nerviosa en el diagnóstico de polineuropatía difusa (sensitivo-motora, simétrica distal) en diabéticos no insulino-dependiente de reciente diagnóstico.

SUBTITULO

Diagnóstico clínico de polineuropatía difusa en pacientes diabéticos no insulino-dependiente de reciente diagnóstico.

RESUMEN

En este estudio se pretende comparar el valor del interrogatorio y exploración física intencionadas contra estudio electrofisiológico del tipo de la velocidad de conducción nerviosa, cuya especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de polineuropatía diabética difusa (sensitivo-motora, simétrica distal) es del 100% (3,5,6,7,12,13,14, 15,16,17,18 19,20,21), en pacientes diabéticos no insulino-dependiente de reciente diagnóstico (menos de 5 años de evolución).

Se realizó a cada paciente un interrogatorio, y exploración física, ambos dirigidos para evidenciar la polineuropatía difusa. Dichos procedimientos se efectuaron por un residente de endocrinología o de medicina interna y por residente de tercer año de medicina interna para evitar el sesgo. Posteriormente, a cada paciente se le realizó estudio electrofisiológico del tipo de la velocidad de conducción nerviosa, en al menos 3 nervios periféricos (ulnar, sural y peroneo, bilaterales, sensitivo-motores), como procedimiento diagnóstico definitivo. (3,4,6,14,15,16,17,20,21) Los resultados obtenidos del interrogatorio y exploración física se confrontaron entre sí por métodos estadísticos para determinar la sensibilidad y la especificidad; mismos resultados se confrontaron estadísticamente con el resultado del estudio electrofisiológico y se obtuvo la sensibilidad y especificidad global con relación al diagnóstico definitivo.

Los resultados obtenidos demostraron que el interrogatorio y la exploración física intencionados son al menos 80 % sensibles y específicos para diagnóstico de dicha enfermedad, como lo es la velocidad de conducción nerviosa. Esto nos permite realizar el diagnóstico clínico tempranamente y sin depender de estudios costosos e invasivos; que no en todos los centros de atención a la salud se dispone de los mismos.

INTRODUCCION

La polineuropatía difusa es la complicación más frecuente de la diabetes mellitus no insulino-dependiente, hasta en un 8 % de los diabéticos es la primera manifestación clínica, sin embargo, el desconocimiento de ella y la omisión de un interrogatorio y exploración clínica intencionadas retarda el diagnóstico.(3,6,8,9,10,11)

El estudio electrofisiológico del tipo de la velocidad de conducción nerviosa tiene una sensibilidad y especificidad del 100 % en el diagnóstico de dicha patología.(3,4,6,14,15,16,17,20,21) La misma no siempre está al alcance del médico que atiende a pacientes diabéticos, por lo que el procedimiento clínico es fundamental para un diagnóstico oportuno y, de esta manera, evitar complicaciones crónicas (síndrome de pie diabético y/o amputaciones) de la misma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conocer el valor del interrogatorio y la exploración física intencionadas en el diagnóstico temprano de la polineuropatía diabética difusa comparada con el estudio electrofisiológico del tipo de la velocidad de conducción nerviosa.(3,4,6,14,15,16,17,20,21)

Evitar estudios costosos y no disponibles en todos los centros de atención médica, para el diagnóstico temprano de dicha patología.

JUSTIFICACION

1. Hasta el momento su diagnóstico definitivo, depende en 100 % de estudios electrofisiológicos especializados, que son costosos y no en todos los centros de atención a la salud se cuenta con el material y el personal especializado para realizarlos. (3,4,6,14,15,16,17,20,21)
2. El diagnóstico temprano de dicha alteración neurológica permite iniciar el tratamiento adecuado con el fin de modificar la evolución natural de la enfermedad y de esta manera prevenir complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. (2,3)
3. Es deber de todos los médicos, que atienden a pacientes diabéticos, hacer diagnóstico temprano de complicaciones crónicas de esta enfermedad como lo es la polineuropatía difusa, y en la mayoría de las veces, solo cuentan con herramientas de tipo clínico para hacerlo.

HIPOTESIS

La evaluación clínica en pacientes diabéticos no insulino dependientes de reciente diagnóstico, es al menos 80 % sensible y específica en comparación con el estudio electrofisiológico del tipo de la velocidad de conducción nerviosa, para el diagnóstico de polineuropatía difusa en estos enfermos.

OBJETIVOS

1. Conocer el valor del interrogatorio y exploración física intencionados en el diagnóstico de polineuropatía difusa en pacientes diabéticos no insulino dependientes de menos de 5 años de evolución.
2. Identificar en estos pacientes, la sintomatología relacionada con polineuropatía difusa.
3. Identificar, a la exploración física, las alteraciones nerviosas relacionadas con polineuropatía difusa.
4. Realizar diagnóstico clínico temprano de polineuropatía difusa en pacientes diabéticos no insulino dependientes de menos de 5 años de diagnóstico.
5. Confirmar el diagnóstico clínico en estos pacientes diabéticos, con estudio electrofisiológico del tipo de la velocidad de conducción nerviosa.

METODOLOGIA

POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes diabéticos no insulín dependientes con menos de 5 años de evolución, en el Hospital General de México O.D., tanto internados en diferentes pabellones, como de la consulta externa.

El tamaño de la muestra es de 18 pacientes para determinar límites de normalidad. Se obtendrá por medio de una distribución normal utilizando niveles de confianza y significación. El número de pacientes que se examinaron para obtener un intervalo de **confianza del 99.96818 %**, la amplitud deseada del intervalo es de 6 unidades con una varianza de 49 (varianza obtenida de estudios preliminares).

$z = 3.6$ para un intervalo de confianza de 99.96818 %.

Tabla bajo la curva normal.

$$n = \frac{(3.6)^2 (7)}{(6)} = 17.64 \cong 18 \text{ pacientes.}$$

Con una **confianza del 99.96818 %** y una **significación del 0.03182 %** (**$p=0.01591$**). Por lo tanto, el tamaño de la muestra debe ser de 18 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes diabéticos no insulín dependientes de reciente diagnóstico, sexo masculino o femenino, de 35 a 60 años de edad, pertenecientes al Hospital General de México O.D., tanto internados, en cualquier especialidad, o de la consulta externa.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes diabéticos insulino dependientes.
2. Pacientes diabéticos de más de 5 años de evolución a partir del diagnóstico.
3. Pacientes diabéticos no insulino dependientes de reciente diagnóstico y bajo tratamiento para neuropatía diabética.
4. Pacientes diabéticos con antecedentes de alguna otra etiología de neuropatía, diferente a la diabética como alcohólica, urémica, medicamentosa, infecciosa o traumática.
5. Pacientes diabéticos no insulino dependientes menores de 35 años de edad o mayores de 60.
6. Pacientes diabéticos insulino requirientes.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Pacientes que cumplen los criterios de inclusión y que no acepten ingresar al protocolo de estudio a realizar.
2. Pacientes que cumplen los criterios de inclusión pero que no completan el estudio por voluntad o por muerte.

VARIABLES

Quantitativas: Cifra de glucemia en el momento de realizar el estudio electrofisiológico del tipo de la velocidad de conducción nerviosa o la toma de medicamentos relacionados con desarrollo de neuropatía. El resto de variables no afecta el estudio pues no influyen en el desarrollo de polineuropatía difusa en pacientes diabéticos no insulino dependientes.

PROCEDIMIENTO

Previo consentimiento, a través de firma de carta de autorización para realizar el estudio, a los pacientes seleccionados, se les realizó un interrogatorio, con preguntas preseleccionadas y exploración física con la finalidad de demostrar alteraciones neurológicas relacionadas con polineuropatía difusa. Posteriormente se les realizó estudio electrofisiológico del tipo de la velocidad de conducción nerviosa dentro del Hospital General de México O.D., en unidad de electrofisiología como "estudio de oro" del diagnóstico definitivo.(3,6,20,21) La parte clínica del estudio se realizó por separado con dos médicos (residente 1 y residente 2) con el fin de disminuir el sesgo en el estudio.

El interrogatorio realizado incluye preguntas intencionadas, para identificar síntomas o alteraciones ocasionadas por polineuropatía difusa, tanto en manos como en pies; se interroga sobre la presencia de parestesias ("adormecimiento", "sensación de piquetes de alfiler", "calambres"), la presencia de dolor no relacionado con traumatismos, cambios en cuanto a la sensibilidad al tacto, al dolor y a cambios de temperatura, si la sintomatología referida es bilateral y de predominio nocturno, sobre la presencia de cambios superficiales en la apariencia de los pies como úlceras no dolorosas sin relación a traumatismos, resequedad y grietas, sobre la fuerza muscular distal y antecedentes de amputación. El tipo de respuesta por parte del paciente solo incluye "sí" o "no".

La exploración física incluye apariencia de los pies y como respuestas "normal" o "anormal". En caso de ser anormal, se especifican las alteraciones encontradas. Percepción de la vibración en primeros ortijos, explorado con diapason de 128 ciclos/seg; las respuestas incluyen: "normal", "disminuido" y "ausente". La sensibilidad en pies a la vibración, presión con objeto de 10 gramos y dolor con piquete de alfiler en dorso de pies; las respuestas incluyen: "normal", "disminuido" y "ausente". La fuerza muscular contra fuerza en manos y pies, explorando separación de dedos de pies y manos, extensión de ambos primeros ortijos, extensión del pulgar, dorsiflexión de la mano y del tobillo; las respuestas incluyen: "normal", "disminuida leve-moderada", "disminuida importante" y "ausente". La exploración de reflejos de estiramiento miotático incluyen el braquial, triceps, cuádriceps y de aquiles; las respuestas incluyen: "normal", "disminuido" y "ausente". Se termina la exploración física con la identificación de objetos romos y punzantes en pies, piernas y muslos; las respuestas incluyen: "normal", "ausente romo", "ausente punzante".

RESULTADOS Y ANALISIS ESTADISTICO

Los datos demográficos y clínicos son descritos mediante estadística descriptiva. El cuestionario realizado se analizó mediante estudio de probabilidades e independencia estadística. Las variables a evaluar de la exploración física, por ser categóricas, su análisis se realizó con prueba de Wilcoxon de rangos con signos. Se obtuvo la sensibilidad y la especificidad de la prueba contra el "estudio de oro", que en este caso es el estudio electrofisiológico del tipo de la velocidad de conducción nerviosa.

TABLA DE DISTRIBUCION DE FRECUENCIA POR EDADES.

EDAD EN AÑOS		NUMERO DE PACIENTES Xi				
Limite inf.	Limite sup.	F		Fxi	(xi-x)	F(xi-x)
29	35	1	32	32	-14	196
35	41	2	38	76	-8	128
41	47	9	44	396	-2	36
47	53	2	50	100	+4	32
53	59	4	56	224	+10	400
		total 18		Total 828		792

$V_{min} = 29$

$V_{max} = 59$

$R = 30 (59-29)$

$Ti = 30/5 = 6$

$\bar{X} = \frac{828}{18} = 46.0$ edad promedio.

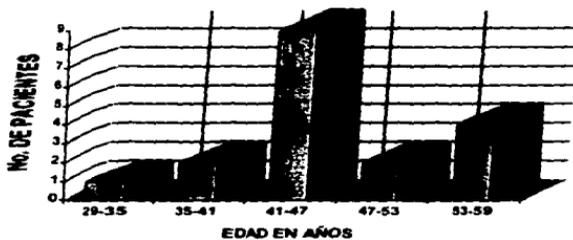
$S = \pm \sqrt{\frac{792}{18-1}} = \pm 6.82555 \approx \pm 6.83$

46 ± 6.83 (edad mínima 39.17; edad máxima 52.83). Con un 68 % de confianza y una significación del 32 % ($p=0.16$) las edades varían entre 39.17 y 52.83 años, siendo, por lo general, en promedio de 46 años.

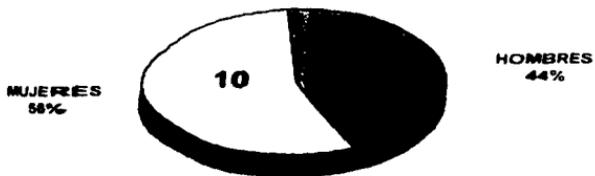
HISTOGRAMA DE FRECUENCIA POR EDAD



HISTOGRAMA DE FRECUENCIA POR EDAD

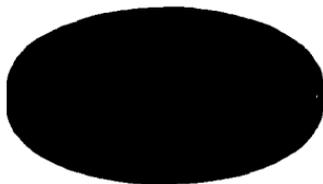


DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO



**No. DE PACIENTES DE LA MUESTRA QUE HAN
REQUERIDO DE INTERNAMIENTOS PREVIOS POR
DESCONTROL METABOLICO**

**NO
89%**



**SI
11%**

**TABLA DE DISTRIBUCION DE FRECUENCIA CON RELACION AL TIEMPO DE
EVOLUCION DE LA DIABETES MELLITUS EN PACIENTES DE LA MUESTRA**

TIEMPO (MESES)		No. DE PACIENTES				
Limite inf.	Limite sup.	F	xi	Fxi	(xi-x)	F(xi-x)
12.0	22.8	3	17.4	52.2	-24	
22.8	33.6	3	28.2	84.6	-13.2	
33.6	44.4	3	39.0	117.0	-2.4	
44.4	55.2	5	49.8	249.0	8.4	
55.2	66.0	4	60.6	242.8	19.2	
total		18		745.20		4095.36

$V_{min} = 12$

$V_{max} = 66$

$R = 66 - 12 = 54$

$Tl = 54/5 = 10.8$

$\bar{X} = \frac{745.20}{18} = 41.4$ meses (3 años 5 meses) = (tiempo de evolución promedio)

$S = \pm \sqrt{\frac{4095.36}{18-1}} = \pm 15.52$

$41.4 \pm 15.52 = 25.88$ (2 años 2 mes) / 56.92 (4 años 9 meses)

El tiempo de evolución es en promedio de 41.4 meses, pero puede variar entre 25.88 meses (2 años 2 meses) y 56.92 meses (4 años 9 meses) con un 68% de confianza y un 32 % de significación ($p=0.16$).

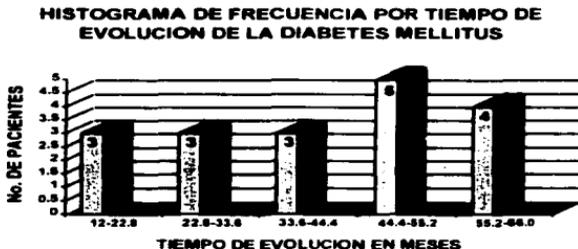
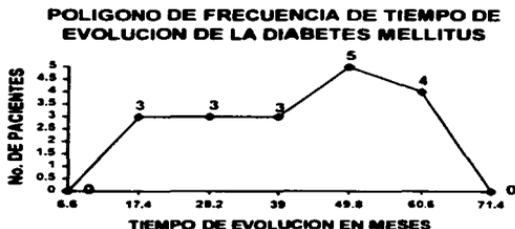


TABLA DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA DIABETES MELLITUS DE ACUERDO AL SEXO

HOMBRES	MUJERES
TIEMPO (MESES)	TIEMPO (MESES)
60	48
24	54
12	48
13	12
28	58
29	62
45	39
44	42
	48
	66
Total 255	Total 477

$$\bar{X} = \frac{255}{8} = 31.875 \text{ (meses promedio)}$$

(2 años 8 meses)

$$\bar{X} = \frac{477}{10} = 47.7 \text{ (meses promedio)}$$

(3 años 11 meses)

TABLA DE HISTORIA DE ALCOHOLISMO EN PACIENTES DE LA MUESTRA

SEXO	SI	NO	TOTAL
HOMBRES	5	3	8
MUJERES	0	10	10
TOTAL	5	13	18

De los 18 pacientes de la muestra 5 presentaron historia positiva de alcoholismo (27.78 %); de estos el 100 % son hombres. El 62.5 % del total de hombres de la muestra tienen historia de alcoholismo contra el 37.5 % que tienen historia negada de alcoholismo. El sexo sí influye en la historia de alcoholismo en el estudio; esto se puede comprobar por medio de la independencia estadística a través del teorema de Bayes.

$$P(H | si) \Rightarrow P(H)$$

$$5/5 \Rightarrow 8/18$$

100 % \neq 44.44 % (si existe relación \therefore son dependiente)

HISTORIA DE ALCOHOLISMO EN EL TOTAL DE LA MUESTRA

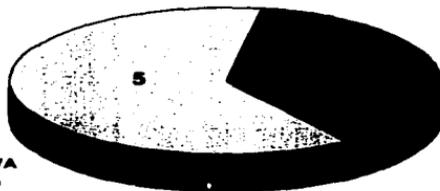
POSITIVA
72.22 %



NEGATIVA
27.78 %

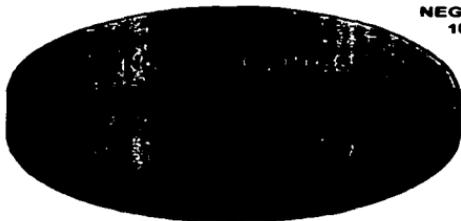
FRECUENCIA DE ALCOHOLISMO EN HOMBRES

POSITIVA
62.5 %



NEGATIVA
37.5 %

FRECUENCIA DE ALCOHOLISMO EN MUJERES



**NEGATIVA
100%**

TABLA DE RESPUESTAS DEL CUESTIONARIO

No. DE PREGUNTA	RESPUESTA RESIDENTE 1		RESPUESTA RESIDENTE 2	
	SI	NO	SI	NO
1	10	8	10	8
2	9	9	9	9
3	8	10	8	10
4	2	16	2	16
5	6	12	6	12
6	15	3	15	3
7	3	15	3	15
8	9	9	9	9
9	5	13	5	13
10	0	18	0	18
11	17	1	17	1
12	0	18	0	18
13	1	17	1	17
14	13	5	13	5
15	16	2	16	2

TABLA DE RESPUESTAS DEL CUESTIONARIO

No. DE PREGUNTA	RESPUESTA RESIDENTE 1	RESPUESTA RESIDENTE 2
16	12	6
17	0	18
18	0	18
19	17	1
20	2	16
21	12	6

Los resultados del cuestionario para ambos residentes son exactamente iguales. Sobresalen en las respuestas los siguientes puntos: (ver tabla siguiente)

TABLA DE RESULTADOS DEL INTERROGATORIO INTENSIONADO

SINTOMAS INTERROGADOS EN RELACION A POLINEUROPATIA DIABETICA DIFUSA	RESULTADOS EN %	
	POSITIVO	NEGATIVO
1. Sensación de "calambres" en piernas y/o pies.	83.33	16.67 %
2. Sensación de "calambres" en brazos y/o manos.	16.67	83.33
3. Sensación de "piquetes de afiliter" en piernas y/o pies	50	50
4. Sensación de "piquetes de afiliter" en brazos y/o manos.	27.78	72.22
5. Dolor al roce de las sábanas al acostarse.		100
6. Percepción normal de la temperatura del agua al bañarse.	5.56	94.44
7. Presencia de úlceras en los pies indoloras.		100
8. Conocimiento por parte de médico tratante sobre la presencia de neuropatía diabética.	5.56	94.44
9. Sintomatología relacionada con alteración neurológica difusa de predominio nocturno.	72.22	27.78
10. Resequedad y grietas en los pies.	66.66	33.34
11. Antecedente de amputación en esqueleto apendicular.		100
12. Dolor en pies y/o manos relacionados con traumatismo reciente.		100
13. Sintomatología considerada como positiva referida en forma difusa, distal y bilateral.	94.44	5.56
14. Debilidad aguda de pierna, pies y/o manos.	66.66	33.34

La sintomatología más frecuente referida, con relación a polineuropatía diabética difusa son sensación del tipo "calambres" y sensación de "piquetes de afiligr" en piernas y/o pies. En los mismos, la sintomatología es más frecuente en forma bilateral y ésta de predominio nocturno. Un porcentaje elevado refiere debilidad aguda de piernas y/o pies. Cabe mencionar, que tanto el residente 1, como el residente 2 obtuvieron los mismos resultados.

TABLA DE RESULTADOS DE LA EXPLORACION FISICA INTENSIONADA

1. Apariencia de los pies: anormal en el 94.44 %. En el 100 % de ellos la anomalía presentada es onicomiosis en uno o más dedos, además de resequeamiento y grietas en el mismo porcentaje.
2. Percepción a la vibración en el primer orjejo: normal en el 16.5 %; disminuida en el 72.5 %; ausente en el 11.0 %.
3. Sensibilidad de los pies a la vibración en el primer orjejo: normal en el 20.0 %; disminuida en el 75.0 %; ausente en el 5.0 % tanto para el pie derecho como para el izquierdo.
4. Fuerza muscular contra resistencia: separación de los dedos de los pies anormal en el 100 % de los pacientes; disminuida leve en el 16.6 %; disminuida importante en el 61.1 %; ausente en el 22.2 %. Datos en forma bilateral.
5. Separación de los dedos de las manos: normal en el 5.5 %; disminuida leve en el 76.0 %; disminuida importante en el 18.5 %; ausente en el 0 %.
6. Extensión de ambos primeros orjejos: normal en el 5.5 %; disminuida leve en el 44.4 %; disminuida importante en el 50 %; ausente en el 0 %.
7. Extensión de pulgares: normal en el 88.8 %; disminuida leve en el 11.1 %; disminuida importante y ausente en el 0 %.
8. Dorsiflexión de tobillos: normal en el 100 %.
9. Dorsiflexión de las manos: normal en el 100 %.
10. Reflejos de estiramiento miotático: a) braquial: normal en el 100 %; b) tríceps: normal en el 100 %; d) patelar: normal en el 33.3 %, disminuido en el 61.1 % y ausente en el 5.5 %; e) aquiles: normal en el 100 % de los pacientes; disminuido en el 38.8 % y ausente en el 61.1 %.
11. Identificación de objetos romos y punzantes: a) plantas: normal en el 50%; ausente romo en el 50%; ausente punzante en el 0%. b) dorso de pies: normal en el 55.5 %; ausente romo en el 44.4 %; ausente punzante en el 0 %. c) piernas: normal en el 94.4 %; ausente romo en el 5.5 %. d) músculos: normal en el 100 % de los pacientes.

Cabe mencionar que los resultados entre residente 1 y residente 2 son similares en todos los tipos de exploración y éstos se confrontan en análisis estadístico a través de la prueba de Wilcoxon.

PRUEBA DE WILCOXON. RANGOS CON SIGNOS. RESULTADOS DE LA EXPLORACION FISICA EN RELACION A LA APARIENCIA DE LOS PIES, PERCEPCION DE LA VIBRACION EN PRIMER ORTEJO Y SENSIBILIDAD EN PIES.

RESIDENTE 1				RESIDENTE 2			
n 1	D i	R i		n 2	D i	R i	
1	-3	7.5	-	1	-2	6.5	-
1	-3	7.5	-	1	-2	6.5	-
1	-3	7.5	-	1	-2	6.5	-
1	-3	7.5	-	1	-2	6.5	-
1	-3	7.5	-	1	-2	6.5	-
1	-3	7.5	-	1	-2	6.5	-
2	-2	3.5	-	1	-2	6.5	-
2	-2	3.5	-	1	-2	6.5	-
3	-1	1.5	-	2	-1	1.5	-
3	-1	1.5	-	2	-1	1.5	-
4	0	0	0	3	0	0	0
4	0	0	0	3	0	0	0
4	0	0	0	3	0	0	0
4	0	0	0	3	0	0	0
4	0	0	0	12	9	11.5	+
14	10	11	+	12	9	11.5	+
15	11	13.5	+	13	10	13.5	+
15	11	13.5	+	13	10	13.5	+
15	11	13.5	+	15	12	15.5	+
15	11	13.5	+	15	12	15.5	+
17	13	17.5	+	17	14	18.5	+
17	13	17.5	+	17	14	18.5	+
17	13	17.5	+	17	14	18.5	+
17	13	17.5	+	17	14	18.5	+

Mediana = 4

Mediana = 3

$$n = 19$$

$$W = \sum_{i=1} R1(+)= 135$$

$$n = 20$$

$$W = \sum_{i=1} R1(+)= 155$$

$$135 + 155 = \frac{48(48 + 1)}{2}$$

$$290 = 1176$$

Por lo tanto, se puede decir que, con un nivel de significancia de 0.05 ($p=0.05$) los datos del segundo grupo no son tan uniformes como los del primer grupo, presentando una anomalía mayor en el segundo grupo.

PRUEBA DE WILCOXON. RANGOS CON SIGNOS. RESULTADOS DE LA EXPLORACION FISICA PARA VALORACION DE LA FUERZA MUSCULAR CONTRA RESISTENCIA.

RESIDENTE 1				RESIDENTE 2			
n 1	D i	R i		n 2	D i	R i	
1	6	19.0	-	1	6	19.0	-
2	5	14.5	-	2	5	14.5	-
2	5	14.5	-	2	5	14.5	-
2	5	14.5	-	2	5	14.5	-
2	5	14.5	-	2	5	14.5	-
2	5	14.5	-	2	5	14.5	-
2	5	14.5	-	2	5	14.5	-
3	4	8.5	-	3	4	8.5	-
3	4	8.5	-	3	4	8.5	-
3	4	8.5	-	3	4	8.5	-
3	4	8.5	-	3	4	8.5	-
4	3	4.5	-	4	3	4.5	-
4	3	4.5	-	4	3	4.5	-
7	0	0	0	7	0	0	0
8	1	1	+	8	1	1	+
9	2	2.5	+	9	2	2.5	+
9	2	2.5	+	9	2	2.5	+
11	4	8.5	+	11	4	8.5	+
11	4	8.5	+	11	4	8.5	+
13	6	19.0	+	13	6	19.0	+
13	6	19.0	+	13	6	19.0	+
16	9	21.5	+	16	9	21.5	+
16	9	21.5	+	16	9	21.5	+
18	11	24.5	+	18	11	24.5	+
18	11	24.5	+	18	11	24.5	+
18	11	24.5	+	18	11	24.5	+
18	11	24.5	+	18	11	24.5	+

Mediana = 7
n = 26

$$W = \sum_{i=1} Ri(+) = 202$$

$$202 = 202$$

Mediana = 7
n = 26

$$W = \sum Ri(+) = 202$$

$$y=1$$

Por lo tanto, no existe diferencia entre los resultados obtenidos por ambos residentes. ($p=0.0000034$).

$$\bar{z} = 202 - \frac{55(56)}{4}$$

$$\frac{\sqrt{\frac{(55(56) + 2(55) + 1)}{24}}}{119.35} = -568 = -4.76$$

$$\bar{z} = 4.76 \text{ área } 0.4999966$$

Nivel de confianza: 99.99932 %

Nivel de significación: 0.000068 % ($p=0.00000068$)

PRUEBA DE WILCOXON. RANGOS CON SIGNOS. RESULTADO DE LA EXPLORACION FISICA EN RELACION A REFLEJOS DE ESTIRAMIENTO MIOTATICO.

RESIDENTE 1				RESIDENTE 2			
n 1	D i	R i		n 2	D i	R i	
1	10	8.5	-	1	10	8.5	-
1	10	8.5	-	1	10	8.5	-
6	5	2.5	-	6	5	2.5	-
6	5	2.5	-	6	5	2.5	-
7	4	1.0	-	7	4	1.0	-
11	0	0	0	11	0	0	0
11	0	0	0	11	0	0	0
11	0	0	0	11	0	0	0
18	7	5.5	+	18	7	5.5	+
18	7	5.5	+	18	7	5.5	+
18	7	5.5	+	18	7	5.5	+
18	7	5.5	+	18	7	5.5	+

Mediana = 11

n = 9

$$W = \sum_{i=1} R_i(+)$$

i=1

$$22 = 22$$

Mediana = 11

n = 9

$$W = \sum_{i=1} R_i(+)$$

i=1

Por lo tanto, no existe diferencia entre los resultados obtenidos por ambos residentes. ($p=0.05$).

PRUEBA DE WILCOXON. RANGO CON SIGNOS. RESULTADO DE LA EXPLORACION FISICA CON RELACION A LA IDENTIFICACION DE OBJETOS ROMOS Y PUNZANTES Y PIES.

RESIDENTE 1				RESIDENTE 2			
n 1	D i	R i		n 2	D i	R i	
1	8	6.5	-	1	8		-
1	8	6.5	-	1	8		-
8	1	2.5	-	8	1		-
8	1	2.5	-	8	1		-
9	0	0	0	9	0	0	0
9	0	0	0	9	0	0	0
9	0	0	0	9	0	0	0
9	0	0	0	9	0	0	0
10	1	2.5	+	10	1		+
10	1	2.5	+	10	1		+
17	8	6.5	+	17	8		+
17	8	6.5	+	17	8		+
18	9	9.5	+	18	9		+
18	9	9.5	+	18	9		+

Mediana = 9

$$n = 10$$

$$W = \sum_{i=1} R_i(+)= 37$$

$$i=1$$

Mediana = 9

$$n = 10$$

$$W = \sum_{i=1} R_i(+)= 37$$

$$i=1$$

$$37 = 37$$

Por lo tanto, no existe diferencia entre los resultados obtenidos por ambos residentes ($p=0.05$).

**PRUEBA DE WILCOXON. RANGO CON SIGNOS PARA LA EXPLORACION
FISICA EN GENERAL, COMPARANDO LOS RESULTADOS DE AMBOS
RESIDENTES**

RESIDENTE 1				RESIDENTE 2			
n 1	D i	R i	SIGNO	n 2	D i	R i	SIGNO
1	7	50	-	1	6	47	-
1	7	50	-	1	6	47	-
1	7	50	-	1	6	47	-
1	7	50	-	1	6	47	-
1	7	50	-	1	6	47	-
1	7	50	-	1	6	47	-
1	7	50	-	1	6	47	-
1	7	50	-	1	6	47	-
1	7	50	-	1	6	47	-
1	7	50	-	1	6	47	-
1	7	50	-	1	6	47	-
1	7	50	-	1	6	47	-
1	7	50	-	1	6	47	-
1	7	50	-	1	6	47	-
1	7	50	-	1	6	47	-
2	6	38	-	1	6	47	-
2	6	38	-	1	6	47	-
2	6	38	-	2	5	33.5	-
2	6	38	-	2	5	33.5	-
2	6	38	-	2	5	33.5	-
2	6	38	-	2	5	33.5	-
2	6	38	-	2	5	33.5	-
2	6	38	-	2	5	33.5	-
2	6	38	-	2	5	33.5	-
3	5	29.5	-	2	5	33.5	-
3	5	29.5	-	2	5	33.5	-
3	5	29.5	-	3	4	22	-
3	5	29.5	-	3	4	22	-
3	5	29.5	-	3	4	22	-
3	5	29.5	-	3	4	22	-
4	4	22	-	3	4	22	-
4	4	22	-	3	4	22	-
4	4	22	-	3	4	22	-
4	4	22	-	3	4	22	-
4	4	22	-	4	3	13.5	-
4	4	22	-	4	3	13.5	-
4	4	22	-	6	1	3	-
6	2	10.5	-	6	1	3	-
6	2	10.5	-	7	0	0	0
7	1	4.5	-	7	0	0	0
7	1	4.5	-	8	1	3	+
8	0	0	0	8	1	3	+

PRUEBA DE WILCOXON. RANGO CON SIGNOS PARA LA EXPLORACION FISICA EN GENERAL, COMPARANDO LOS RESULTADOS DE AMBOS RESIDENTES

RESIDENTE 1				RESIDENTE 2			
n 1	D i	R i	SIGNO	n 2	D i	R i	SIGNO
8	0	0	0	8	1	3	+
8	0	0	0	9	2	8.5	+
9	1	4.5	+	9	2	8.5	+
9	1	4.5	+	9	2	8.5	+
9	1	4.5	+	9	2	8.5	+
9	1	4.5	+	9	2	8.5	+
9	1	4.5	+	9	2	8.5	+
9	1	4.5	+	10	3	13.5	+
10	2	10.5	+	10	3	13.5	+
10	2	10.5	+	11	4	22	+
11	3	15.5	+	11	4	22	+
11	3	15.5	+	11	4	22	+
11	3	15.5	+	11	4	22	+
11	3	15.5	+	11	4	22	+
11	3	15.5	+	12	5	33.5	+
11	3	15.5	+	12	5	33.5	+
13	5	29.5	+	13	6	47	+
13	5	29.5	+	13	6	47	+
14	6	38	+	13	6	47	+
15	7	50	+	13	6	47	+
15	7	50	+	15	8	56.5	+
15	7	50	+	15	8	56.5	+
15	7	50	+	16	9	58.5	+
16	8	58.5	+	16	9	58.5	+
16	8	58.5	+	17	10	62.5	+
17	9	62.5	+	17	10	62.5	+
17	9	62.5	+	17	10	62.5	+
17	9	62.5	+	17	10	62.5	+
17	9	62.5	+	17	10	62.5	+
17	9	62.5	+	17	10	62.5	+
17	9	62.5	+	18	11	71	+
18	10	70.5	+	18	11	71	+
18	10	70.5	+	18	11	71	+
18	10	70.5	+	18	11	71	+
18	10	70.5	+	18	11	71	+
18	10	70.5	+	18	11	71	+
18	10	70.5	+	18	11	71	+

PRUEBA DE WILCOXON. RANGO CON SIGNOS PARA LA EXPLORACION FISICA EN GENERAL, COMPARANDO LOS RESULTADOS DE AMBOS RESIDENTES

RESIDENTE 1				RESIDENTE 2			
n 1	D i	R i	SIGNO	n 2	D i	R i	SIGNO
18	10	70.5	+	18	11	71	+
18	10	70.5	+	18	11	71	+
18	10	70.5	+	18	11	71	+
18	10	70.5	+	18	11	71	+

Mediana = 8

Mediana = 7

$$W = \sum_{i=1}^{n=75} R_i(+)= 1635$$

$$W = \sum_{i=1}^{n=76} R_i(+)= 1838$$

$$n_1 \neq n_2$$

$$1635 \neq 1838$$

$$Z = \frac{1635 - \frac{78(79)}{2}}{\sqrt{\frac{(78)(78)(78+1)}{12}}} = -7.22 \text{ (área 0.5)}$$

Nivel de confianza = 99.9999 % = 100 %
Nivel de significación = 0.0001 % (p=0.000001)

El 88.8 % de los estudios electrofisiológico del tipo de la **velocidad de conducción nerviosa** en los pacientes de la muestra, fueron reportados como **anormales**, indicativos de polineuropatía difusa bilateral; con lo que se comprueba la **alta sensibilidad** y especificidad de dicho estudio en el diagnóstico definitivo de dicha alteración neurológica.

Al comparar los resultados obtenidos en el cuestionario con los resultados de la exploración física podemos decir que se encuentran interrelacionados, ya que en la exploración física, en donde mayor variación se encuentra, fue en los pies; en tanto que, en el cuestionario los síntomas fueron principalmente en piernas y/o pies, además de ser éstos bilaterales. En general, los resultados del interrogatorio y la exploración física, son sensibles y específicos, en el diagnóstico de la polineuropatía diabética difusa, sobre todo por la sintomatología presentada en piernas y/o pies

La sensibilidad y especificidad del interrogatorio y la exploración física entre ambos residentes, es del 87 % respectivamente; con lo que podemos afirmar que el sesgo, en este estudio está eliminado.

En cuanto a la sensibilidad y especificidad general, es decir, los resultados del interrogatorio y de la exploración física, confrontados con el estudio electrofisiológico del tipo de la velocidad de conducción nerviosa, es del 77.78 % respectivamente.

$$\frac{14}{14 + 4} \times 100 = 77.78 \%$$

$$\frac{14}{4 + 14} \times 100 = 77.8 \%$$

CONCLUSIONES

La sintomatología más frecuente referida por los pacientes, en relación a polineuropatía diabética difusa son:

1. Parestesias en pies ("calambres", "sensación de piquetes de alfiler" y "adormecimiento"), en forma bilateral y de predominio nocturno.
2. Debilidad distal aguda en piernas y manos en un porcentaje elevado de los pacientes estudiados.

Los signos más frecuentes encontrados en la exploración física son:

3. Apariencia anormal de los pies, llamando la atención en esta, que la totalidad de los pacientes examinados presentaron onicomiosis en uno ó más dedos, así como resequead de pies y grietas en los mismos.
4. La percepción a la vibración en el primer orjejo se encontró disminuida en un alto porcentaje de los pacientes.
5. La fuerza muscular contra fuerza se encontró anormal en la totalidad de los pacientes, siendo la separación de los dedos de los pies la más representativa.

La extensión de ambos primeros orjejos fue anormal en más de la mitad de los pacientes, siendo la forma importante la más frecuente.

Los reflejos de estiramiento miotático fueron anormales en todos los pacientes examinados con relación al aquileo, en el que su forma representativa es la ausencia del mismo; el patelar se encontró disminuido en la mayoría de los pacientes, en su modalidad disminuido.

La sensibilidad y especificidad del interrogatorio y la exploración físicas intencionadas, para poner en evidencia alteraciones relacionadas con polineuropatía diabética difusa, son tan sensibles y específicos en el diagnóstico de esta alteración neurológico, en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico, como lo es el estudio electrofisiológico del tipo de la velocidad de conducción nerviosa. Esto hace que dicho estudio no se convierta en indispensable para el diagnóstico temprano en pacientes diabéticos y de esta manera identificar a pacientes de alto riesgo para iniciar tratamiento educativo específico y farmacológico para modificar la evolución natural de la polineuropatía difusa, de esta manera, evitar complicaciones crónicas de la misma como los son úlceras, infecciones, internamientos y disminuir riesgo de amputaciones en estos pacientes.

Por lo comentado, es posible hacer del conocimiento de médicos generales de primer nivel, que son los que con mayor frecuencia se encuentran en contacto directo, atendiendo a pacientes diabéticos, y médicos especialistas que también tratan pacientes diabéticos, a través de trípticos el interrogatorio y la exploración física realizados en este estudio para que realicen el diagnóstico de polineuropatía difusa en pacientes diabéticos en forma temprana sin depender de estudios costosos e invasivos como lo son los electrofisiológicos para diagnóstico de polineuropatía difusa. El diagnóstico temprano es capaz de modificar la historia natural de la enfermedad al instalar un programa preventivo o tratamiento definitivo en forma oportuna.

La hipótesis del estudio es confirmada con los resultados obtenidos en el estudios, así como el cumplimiento del 100 % de los objetivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Boulton AJ, Mezinger G. Diabetic neuropathy: introducción. *Diabet Med*. 1995; 12:291.
2. Partanen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333:89-94.
3. Zorrilla Hernández E, et al. Neuropatía diabética. Conceptos actuales sobre etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Gac Med Mex*. 1994;130:18-25.
4. Swenson MR. Diabetic peripheral neuropathy. *Curr Ther Endocrinol Metab*. 1994;5:416-9.
5. Veves A, Sarnow MR. Diagnosis, Clasificación, and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Pediatr Med Surg*. 1995;12:19-30.
6. Orchard TJ. From diagnosis and classification to complications and therapy. DCCT. Part II? Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1994; 17:326-38.
7. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Summary and recommendations. *Diabetes Care*. 1992;15:1104-7.
8. Ziegler D, et al. The epidemiology of diabetic neuropathy. *DiaCAN Multicenter Study Group*. *Diabet Med*. 1993;10:825-65.
9. Young MJ, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36:150-4.
10. Ziegler D, et al. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group*. *J Diabetes Complications*. 1992;6:49-57.
11. Hendriksen PH, et al. Subclinical diabetic neuropathy: similarities between electrophysiological results of patients with type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992;35:590-5.
12. Watkins PJ. Clinical observations and experiments in diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1992;35:2-11.
13. Albers JW, Brown MB, Sima AA, Green DA. Nerve conduction measures in mild diabetic neuropathy in the Early Diabetes Intervention Trial: the effects of age, sex, type of diabetes, disease duration, and anthropometric factors. *Tolrestat Study for the Early Diabetes Intervention trial*. *Neurology*. 1996; 46:85-91.
14. Horowitz SH. Correlation of near-nerve sural conduction and quantified sensory testing in patients with diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 1995;18:1202-4.
15. Gentile S, et al. Simplified diagnostic criteria for diabetic distal polyneuropathy. *Acta Diabetol*. 1995;32:7-12.
16. Walker FD. Nerve conduction studies in diabetic neuropathy. *Neurology*. 1995; 45:849-50.

17. Mabin D. Electrophysiological study of diabetic neuropathies. *Ann Med Inter.* 1994;145:36-43.
18. Ziegler D, Mühlen H, Gries FA. Neurophysiological tests in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non insulin-dependent) diabetic patients with subclinical and symptomatic neuropathy. *Diabetologia.* 1992;35:1099-100.
19. Redmond JM, et al. Sensory testing versus nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 1992;15:1334-9.
20. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Summary and recommendations. Quantitative sensory testing. *Electrodiagnostic measures. Muscle Nerve.* 1992;15:1150-70.
21. Dyck PJ, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of test and criteria for diagnosis and stage severity. *Neurology.* 1992;42:1164-70.

Dr. Enrique Pérez Sánchez R3MI