

67 11227

Lej.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

PREVALENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA CLINICA EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR. GERARDO PALAFOX CASTELAN

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARIA DE LA LUZ CASTILLO AYOMETZI  
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
DR. JORGE LOZANO FLORES

SECRETARIA DE SALUD  
SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA  
SECRETARIA DE ECONOMIA  
SECRETARIA DE ENERGIA  
SECRETARIA DE FERIA Y COMERCIO EXTERNO  
SECRETARIA DE GOBIERNO FEDERAL  
SECRETARIA DE JUSTICIA Y PROTECCION LEGAL  
SECRETARIA DE MEDICINA Y PROTECCION CONSUMIDOR  
SECRETARIA DE SEGURIDAD SOCIAL  
SECRETARIA DE TRABAJO Y PREVISION SOCIAL  
SECRETARIA DE ECONOMIA Y FINANZAS  
SECRETARIA DE EDUCACION Y CULTURA  
SECRETARIA DE FERIA Y COMERCIO EXTERNO  
SECRETARIA DE GOBIERNO FEDERAL  
SECRETARIA DE JUSTICIA Y PROTECCION LEGAL  
SECRETARIA DE MEDICINA Y PROTECCION CONSUMIDOR  
SECRETARIA DE SEGURIDAD SOCIAL  
SECRETARIA DE TRABAJO Y PREVISION SOCIAL  
SECRETARIA DE ECONOMIA Y FINANZAS  
SECRETARIA DE EDUCACION Y CULTURA



MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

268782



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**

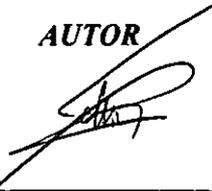
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**PREVALENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA CLINICA  
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

El contenido y presentación del presente trabajo son responsabilidad exclusiva del autor y del tutor del mismo, por lo que su reproducción total o parcial, necesita de la autorización por escrita de ambos.

**AUTOR**



---

**DR. GERARDO PALAFOX CASTELAN**  
RESIDENTE DEL 4o AÑO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**TUTOR DE TESIS**



---

**DRA. MA. DE LA LUZ CASTILLO AYOMETZI**  
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION  
EN MEDICINA INTERNA.  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**RECIBIDA**

26 Nov. 98



---

**DR. JORGE LOZANO FLORES**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S. O.D.

**PREVALENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA CLINICA  
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO  
DE MEDICINA INTERNA**

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:  
**DR. GERARDO PALAFOX CASTELAN**

TUTOR DE TESIS:  
**DRA. MARIA DE LA LUZ CASTILLO AYOMETZI**  
Profesor Adjunto del Curso de Medicina Interna

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
MEDICINA INTERNA  
**DR. JORGE LOZANO FLORES**

MEXICO, D.F. 1998

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS**

Por regalarme todo lo que tengo en la vida.

**A mi padre Andrés**

Porque siempre ha sido mi mejor amigo y todos los días tenemos un pensamiento, él para mí y yo para él.

**A mi madre Esther**

Porque simplemente no existen palabras que expresen lo que ella es para mí y el impulso que ella da a mi vida.

**A mi amada esposa Araceli**

Porque desde que la conozco a mi vida no le falta nada y porque es mi razón de vivir.

**A mis hermanos: Cucus, Teté y Gina, con sus respectivas parejas: Areli, Jorge y Pedro**

Porque somos una familia que ahora es más grande, se quiere, se respeta y principalmente nunca estará sola.

**A mis profesores y compañeros**

Porque desinteresadamente me enseñan lecciones, para toda la vida.

**A mis amigos: Enrique, Rogelio, Germán, Diego, Ma Luisa I, Ma Luisa H, Norma, Nelly, Andrés, Rosalia, Dulce y Gerardo.**

Porque sabemos que la amistad es para siempre.

# INDICE

Introducción .....	2
Definición .....	3
Epidemiología .....	4
Factores de Riesgo .....	5
Patogenia .....	6
Patología .....	10
Clasificación .....	11
Evolución natural .....	14
Manifestaciones Clínicas .....	15
Diagnóstico .....	21
Tratamiento .....	23
Material y Método .....	29
Resultados .....	31
Conclusiones .....	36
Bibliografía .....	38

## INTRODUCCION

En 1798 Rollo hizo la primera descripción de síntomas neuropáticos en pacientes diabéticos, desde entonces ha quedado ampliamente demostrado que el sistema nervioso periférico, somático y autónomo es uno de los sitios de complicación crónica de la diabetes mellitus. Las lesiones de la neuropatía diabética ocurren en grado, forma y sitios variables, ocasionando diversidad de presentaciones clínicas, que conforman síndromes relativamente bien definidos de neuropatía periférica, somática y autonómica, focal y difusa. En 1985 Peter Dick y colaboradores introdujeron los criterios para el diagnóstico de neuropatía diabética (1,2). En 1988, el Consenso de San Antonio, emitido por la Asociación Americana de Diabetes, sugirió incluir pruebas para diagnosticar neuropatía diabética (3); posteriormente Dick realizaría una segunda propuesta de interpretación y clasificación; confirmando que estas pruebas se cuantifican mejor para investigación, y resultaban imprácticas en marcos clínicos (4). En 1993 se crea el Instrumento de Escrutinio de Neuropatía de Michigan (MNSI) y el Marcador de Neuropatía Diabética de Michigan (MDNS), que incluyen un examen neurológico cuantitativo acompañado de estudios de conducción nerviosa denominado Índice de Neuropatía Diabética (DNI), que en su conjunto hacen un método sencillo para confirmar el diagnóstico, vigente en la actualidad (5). La polineuropatía sensoriomotora simétrica distal, asociada a neuropatía autonómica es la más común de las neuropatías asociadas a diabetes mellitus (2,3,4,5).

La neuropatía diabética es la complicación más frecuente que presentan los enfermos diabéticos en general, depende principalmente del descontrol metabólico y actualmente se encuentran en estudio otros elementos que pueden estar relacionados. Es común que en el momento de realizar el diagnóstico los pacientes presenten cierto grado de afección clínica o subclínica. Se trata de una entidad que puede presentarse con una gran variedad de cuadros neurológicos, asociada a otras manifestaciones causadas por el descontrol metabólico puede ser condicionante de lesiones repetidas responsables en conjunto de traumatismos, infecciones y lesiones que llegan requerir mutilaciones. Por otro lado puede ser la causa responsable de morbilidad incapacitante para el desempeño de actividades cotidianas o incluso la causa directa de muerte en estos pacientes por disfunción autonómica u otro conjunto de complicaciones asociadas. Por lo anterior expuesto, es una entidad que debe diagnosticarse y manejarse oportunamente, así como prevenirse, proporcionando educación y atención para el mejor control de estos pacientes.

## DEFINICION

La neuropatía diabética se puede definir como una alteración de la función de los nervios periféricos, somáticos o autónomos, que ocurre en pacientes diabéticos en ausencia de otras causas de neuropatía periférica (3).

La diabetes afecta el sistema nervioso periférico en grado, forma y sitio muy variables, lo que ocasiona gran diversidad de presentaciones clínicas, conforman síndromes de neuropatía diabética relativamente bien definidos, los cuales pueden sobreponerse u ocurrir al mismo tiempo en un paciente determinado.

**Neuropatía diabética clínica asintomática**, puede ocurrir sin manifestaciones o dar lugar a signos, con síntomas escasos o ausentes, en esta variedad favorece el desarrollo de pie diabético neuropático, insensible, que conlleva un alto riesgo de ulceración. Por medio de estudios electrodiagnósticos, pruebas sensoriales cuantitativas y pruebas de función autonómica es posible demostrar alteración de la función de los nervios periféricos en este grupo de pacientes. Se establece el diagnóstico de **neuropatía diabética clínica** cuando existen manifestaciones neuropáticas identificables por historia clínica o examen físico. El diagnóstico de **neuropatía diabética subclínica** se establece cuando solo se demuestra anormalidad de la función nerviosa periférica por pruebas de gabinete sin signos o síntomas neuropáticos (6). Este diagnóstico requiere de equipo y personal especializados, tiene utilidad principalmente en investigación clínica.

## EPIDEMIOLOGIA

La neuropatía diabética ocurre como consecuencia de diabetes tipo 1 y tipo 2. Existe controversia acerca de su prevalencia, se acepta que es la complicación más frecuente de la diabetes mellitus. Los estudios disponibles sobre su frecuencia dan un límite muy amplio de prevalencia, debido a diferencias en el tipo de población estudiada, así como los métodos y criterios diagnósticos utilizados. La mayoría de los estudios tienen el sesgo de haberse realizado en poblaciones seleccionadas (7).

La mayor información epidemiológica sobre neuropatía diabética se refiere a la polineuropatía sensitivo motora. Pirat en su estudio epidemiológico incluyó cerca de 4500 diabéticos, encontró neuropatía clínica en 7% de los que tenían un año o menos de diagnóstico de diabetes y en 50% de aquellos con 25 o más años de evolución de la enfermedad (8). En un estudio de seguimiento longitudinal de 1000 pacientes con diabetes tipo 2, Palumbo y colaboradores encontraron que la incidencia acumulada de polineuropatía clínica fue de 4% a los 5 años y de 40% a los 20 años de seguimiento (9). La prevalencia de la polineuropatía diabética es relativamente baja cuando se diagnostica mediante síntomas o signos clínicos; en cambio aumenta notablemente cuando se utilizan pruebas de medición cuantitativa de la sensibilidad o pruebas electrofisiológicas.

No existen estudios que evalúen la prevalencia de la neuropatía autonómica clínica o sintomática. Se informan prevalencias de entre 40 y 60% en grupos de individuos con diabetes de larga evolución. La prevalencia de neuropatías focales es de menos de 3%. Se encuentra relación directa entre frecuencia de neuropatía y el mal control de glucemia de la diabetes. Otros factores que favorecen su aparición son tabaquismo, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, uremia y el tratamiento dialítico de la insuficiencia renal (10).

Estudios realizados en México, reportan neuropatía diabética sintomática de 32%, en un grupo de 503 pacientes con diabetes tipo 2 estudiados en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran en 1984. En este mismo grupo la frecuencia de polineuropatía sensitivomotora identificada mediante un examen clínico detallado fue de 41% (10). Otro estudio realizado en el Centro Médico La Raza en 1994, que incluyó a 90 pacientes con diabetes tipo 2, encontró neuropatía, en 67%, polineuropatía sensitivomotora en 45%, neuropatía autonómicas cardiovascular en 48% y entre los pacientes del sexo masculino hubo impotencia en 38% de ellos (10). En todos los casos hubo relación directa con la duración de la diabetes. Cuando se evaluó el umbral de sensibilidad vibratoria se encontró anomalía en 15% de pacientes con menos de 5 años de duración de la diabetes y prácticamente en todos los que cursaban con la enfermedad de larga duración (10,11).

## FACTORES DE RIESGO

La **hiperglucemia** esta relacionada con las complicaciones de la diabetes mellitus; el primero de los estudios multicéntricos que sobresale por su diseño y magnitud es el "Diabetes Control and Complication Trial" (DCCT) de la Asociación Americana de Diabetes (12). Demostró que la reducción de la glucemia retarda o previene el desarrollo de complicaciones diabéticas. Este estudio tiene como objetivo comparar pacientes diabéticos insulino dependiente (actualmente tipo 1) (13) con un grupo control; aun no se establece con certeza si los resultados pueden ser aplicados a pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (actualmente tipo 2) (13), pero se supone que los mecanismos por los cuales la glucosa produce las lesiones son los mismos para ambos **tipos de diabetes**, es por esto que los resultados pueden ser aplicables a ambos grupos (14).

El Estudio sobre Neuropatía Diabética de Rochester es otro de los grandes estudios multicéntricos (15). Los hallazgos importantes para el estudio de la neuropatía diabética son los siguientes: las diferencias en la **edad** de los pacientes en la que se realiza el diagnóstico y su correlación con neuropatía. El 10% de los pacientes de la 3a década de la vida tienen neuropatía diabética, en la 4a década se incrementa al 20% y en la 5a década llegan al 30%. Los efectos del **tipo de diabetes** y las medidas de conducción nerviosa desaparecen cuando la edad y el **índice de masa corporal** (BMI) fueron incluidos como factores de riesgo. Los hombres comparados con las mujeres tienen más baja amplitud y velocidad de conducción, así como largas latencias. El **género** es un predictor significativo de la amplitud sensorial media, sumado a las velocidades de conducción. La relación entre la velocidad de conducción nerviosa, edad, sexo y **factores antropométricos** fueron similares para pacientes diabéticos tipo 2, pero no así para el tipo 1. Este puede ser el resultado de homogeneidad con respecto al grado de neuropatía de pacientes tipo 2 y para el tipo 1 (12,13,14). Concluye que en el momento de hacer el diagnóstico de diabetes mellitus el 10% de los pacientes tienen neuropatía diabética y después de 25 años más del 50% presentan manifestaciones severas de la misma (14, 15,16,17,18,19). En el estudio de cohorte de diabéticos tipo 1, el DCCT establece que el 39% de neuropatía diabética está definida por signos y anomalías electrofisiológicas (14). Otros estudios multicéntricos como los realizados en el Reino Unido y en Italia, coinciden con lo conocido hasta el momento, así como con los elevados porcentajes de incidencia y prevalencia (17,18,19).

## PATOGENIA

El concepto actual sobre la patogénesis de la *neuropatía diabética difusa* es que se trata de un trastorno que se manifiesta inicialmente por anomalías funcionales agudas de las fibras nerviosas, las cuales progresan para dar lugar a lesión, atrofia y pérdida de las fibras, con alteración asociada de la función de los pequeños vasos del nervio y disminución de la capacidad de las fibras nerviosas para regenerarse. Todas estas anomalías pueden ser resultado de los efectos metabólicos de hiperglucemia, sobre varios componentes celulares del tejido nervioso periférico y sus elementos de tejido conjuntivo y microvascular (20,22,23,24).

La neuropatía diabética *focal aguda* afecta las raíces espinales, plexos o nervios craneales y periféricos en forma individual o en grupos; puede ser explicada por lesiones isquémicas o mecánicas (compresión o atrapamiento) a las cuales, es más susceptible el sistema nervioso periférico de los pacientes diabéticos (14).

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:

- 1) La neuropatía diabética es similar a otras neuropatías metabólicas.
- 2) No hay diferencias en la neuropatía diabética de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 a pesar de que cada una de estas son resultado de procesos etiológicos diferentes.
- 3) La presencia de neuropatía diabética clínica esta en relación con la gravedad y duración de hiperglucemia previa.
- 4) Las alteraciones subclínicas de la función de los nervios periféricos en la diabetes mellitus tienen un curso paralelo con el grado de control de la glucemia (20).

En conjunto, estas observaciones confirman que la hiperglucemia origina dos alteraciones metabólicas en el nervio diabético importantes en la patogénesis de la neuropatía: 1) Aumento de la glucación no enzimática de proteínas y 2) activación de la aldosa reductasa por la vía de los polioles.

Se ha demostrado que en diversos tejidos, la glucación no enzimática de proteínas puede ocasionar inactivación de enzimas, uniones de una proteína con otra, atrapamiento de proteínas solubles, anomalías de la función de los ácidos nucleicos y aumento de la inmunogenicidad. Se ha propuesto que esta consecuencia de la hiperglucemia podría participar en la patogénesis de la

neuropatía diabética, a través de la glucación de las proteínas de las membrana celular, de la mielina y de las proteínas estructurales de los cuerpos neuronales y de los axones. Existen algunas pruebas de que la glucación de las proteínas que participan en el transporte axonal podría ser importante en el desarrollo de la degeneración de los axones, mientras que la glucación de la mielina podría alterar su síntesis o su degradación favoreciendo la desmielinización.

Por otro lado, la alteración metabólica del nervio secundaria a la hiperglucemia que parece explicar mejor la alteración temprana de la neuropatía en la diabetes experimental, es la activación de la vía de los polioles (23,24). Esta consiste en la acción en secuencia de dos enzimas. Primero, la aldosa reductasa, convierte en forma irreversible la glucosa en sorbitol; la segunda, deshidrogenasa de sorbitol, es responsable de la conversión reversible de sorbitol a fructuosa. La enzima limitante es la aldosa reductasa, la cual puede actuar sobre varias hexosas y tiene una baja afinidad por sus sustratos, de manera que la reacción para producir sorbitol sólo se ve acelerada en presencia de una concentración intracelular elevada de glucosa.

La aldosa reductasa no se encuentra en todos los tejidos, pero se ha demostrado en aquellos 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 sustratos por la vía de los polioles. En el tejido nervioso periférico, esta activación de la vía de los polioles promueve acumulación de sorbitol y fructuosa, disminución del contenido intracelular de mio-inositol y reducción de la velocidad de conducción nerviosa (9). Al estudiar nervios de pacientes diabéticos se encontró que, mientras mayor es la concentración endoneural de sorbitol, menor es el número de fibras nerviosas. La reducción de mio-inositol se debe directamente a la hiperglucemia porque la glucosa y el mio-inositol compiten por el mismo mecanismo de captación por la célula. (24,25).

La reducción del contenido intracelular de mio-inositol en el nervio a su vez ocasiona alteraciones del metabolismo de los fosfoinosítidos 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 tiene varias consecuencias:

1) La captación de mio-inositol por el nervio es dependiente de sodio, la disminución de la actividad de la Na,K-ATPasa reduce aún más la captación de mio-inositol.

2) La Na,K-ATPasa es electrogénica, la disminución de su actividad reduce la

velocidad de conducción nerviosa .

3) 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 paranodal de las fibras nerviosas largas mielinizadas, donde se localiza la enzima (24).

Aunque falta definir los mecanismos precisos, ha quedado demostrado que la activación de la vía de los polioles en el nervio por hiperglucemia, ocasiona una serie de anomalías bioquímicas y biofísicas secundarias, que afectan el metabolismo del mio-inositol y la actividad de la Na,K-ATPasa en el tejido nervioso periférico de la rata. 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, a las observadas en biopsias de nervio periférico de pacientes con neuropatía diabética.

Las alteraciones de la función microvascular en la neuropatía diabética, son controversiales. Los argumentos para apoyar la participación de alteraciones microvasculares en la patogénesis de la neuropatía diabética difusa, en particular la somática, incluyen:

- 1) Asociación entre neuropatía y la enfermedad microvascular en la diabetes.
- 2) Anormalidad en la membrana basal de los capilares, característica de la diabetes, se ha encontrado en los *vasa nervorum*.
- 3) Isquemia aguda que induce algunos cambios morfológicamente semejantes a los de la neuropatía diabética, como el edema axonal y la desmielinización.
- 4) Flujo sanguíneo nervioso reducido y tensión de oxígeno en el nervio disminuida con aumento de la resistencia vascular en ratas diabéticas.
- 5) Hallazgo en biopsias de nervio periférico de pacientes con polineuropatía diabética, con aumento del número de núcleos endoteliales por oclusión capilar, alteración que guarda relación con la gravedad de la neuropatía.

Estos trastornos también son consecuencia de la hiperglucemia crónica y pueden favorecer lesiones del nervio periférico actuando en conjunto con las alteraciones metabólicas (24).

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 neuropatía 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 éstos.

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 (24). Tales estudios sugieren que existe una deficiencia de factores de crecimiento, que altera la supervivencia de las

fibras nerviosas y su capacidad de regeneración en la diabetes. Entre los principales factores estudiados se encuentra el factor de crecimiento neural (NGF) y los factores de crecimiento semejantes a la insulina I y II (IGF I y II). En condiciones normales son producidos en los tejidos y transportados en forma retrógrada por los axones hasta el cuerpo neuronal donde afectan la síntesis de proteínas y, por lo tanto, juegan un papel en la sobrevivencia de la célula nerviosa y en el mantenimiento de sus prolongaciones. Todas las evidencias disponibles indican que la disminución de los factores de crecimiento neurotróficos en la diabetes es secundaria a la deficiencia de insulina y sus consecuencias metabólicas (24,25).

## PATOLOGIA

El cambio anatomopatológico más importante de la polineuropatía simétrica distal diabética es la pérdida de fibras nerviosas mielinizadas (axones) y no mielinizadas. Los nervios distales se afectan más que los proximales y existen lesiones ultraestructurales sutiles que sugieren degeneración axonal primaria que afecta en forma selectiva a los axones más largos. Además se encuentra desmielinización segmentaria paranodal y proliferación del tejido conjuntivo endoneural que incluye engrosamiento y duplicación de la membrana basal subperineural y vascular (26,27).

La desmielinización segmentaria puede ser primaria, por pérdida de células de Schwann individuales, o secundaria resultado de 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 como separación axoglial (22).

Existe engrosamiento de la membrana basal de los capilares endoneurales (*vasa nervorum*) en la polineuropatía diabética, pero se desconce 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 nervorum*.

Finalmente, en neuropatía diabética autonómica se ha encontrado una combinación de degeneración axonal y desmielinización segmentaria, semejantes a las descritas en nervios somáticos.

## CLASIFICACION

La neuropatía diabética no es entidad única, engloba varios síndromes diferentes, son manifestación del tipo de fibra nerviosa afectada y del sitio de la lesión. La neuropatía diabética puede ser *clínica o subclínica* dependiendo de si las pruebas objetivas de alteración de la función del nervio periférico se acompañan o no de los signos, síntomas o ambos. La neuropatía clínica a su vez se subdivide en síndromes de acuerdo a la distribución anatómica de la afección del sistema nervioso periférico.

---

### Cuadro 1. Clasificación clínica de la neuropatía diabética

---

#### NEUROPATIA SUBCLINICA \*

- \* 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).
- \* Pruebas sensoriales cuantitativas anormales (Vibratoria-táctil, térmica, otras).
- \* Pruebas de función autonómica anormales (Disminución o pérdida de arritmia sinusal en respuesta a estímulos, disminución de función sudoromotora, aumento de latencia pupilar).

#### NEUROPATIA CLINICA

- \* Neuropatía difusa
  - Polineuropatía sensitivo-motora simétrica distal
- \* Neuropatía autonómica
  - Función pupilar anormal
  - Alteración de la función sudoromotora
  - Genitourinaria
  - Cardiovascular
  - Gastrointestinal
  - Incapacidad para percibir el desarrollo de hipoglicemia
- \* Neuropatía focal
  - Mononeuropatía
  - Mononeuropatía múltiple
  - Plexopatía
  - Radiculopatía

---

La neuropatía diabética clínica se divide en difusa y focal. La primera, puede afectar al sistema nervioso periférico somático o de la vida de relación, y el sistema nervioso vegetativo, puede subdividirse en polineuropatía sensitivomotora distal

simétrica y neuropatía autonómica o vegetativa difusa.

La polineuropatía sensitivomotora distal simétrica es una neuropatía difusa. La neuropatía autonómica es un subtipo de neuropatía difusa que puede afectar a distintos aparatos o sistemas. La neuropatía diabética autonómica gastrointestinal se subdivide en gastroparesia, con estreñimiento, diarrea e incontinencia anorrectal. La neuropatía autonómica genitourinaria se subdivide en neuropatía diabética con disfunción vesical o sexual.

La neuropatía diabética subclínica comprende tres tipos: en uno existen anomalías en las pruebas electrodiagnósticas, que a su vez tiene dos variantes una con disminución en la velocidad de conducción nerviosa y otra con reducción en la amplitud de los potenciales de acción; el segundo cursa con pruebas cuantitativas anormales de la función sensitiva, que incluye anomalías en la percepción vibratoria, en el tacto y alteración en la percepción a los cambios de temperatura; y el tercero es en el que existen alteraciones de las pruebas de función autonómica, con tres variantes: reflejos cardiovasculares alterados y afección de la respuesta bioquímica a la hipoglicemia. Aunque cada síndrome tiene una presentación clínica y un curso característico, algunos de los casos no se pueden clasificar en forma rígida, porque los síndromes de neuropatía suelen coexistir y sobreponerse en un mismo paciente. Las neuropatías focales más bien son raras, de aparición aguda, curso corto y frecuentemente autolimitadas.

Para establecer la clasificación se requiere llevar a cabo todos los métodos diagnósticos, una completa exploración clínica neurológica y pruebas electrodiagnósticas, debido a que las manifestaciones clínicas de la neuropatía diabética son extremadamente variables y omitir cualquiera sus capítulos nos llevaría a estadificar inadecuadamente al paciente, con posibles implicaciones terapéuticas. Los parámetros establecidos son: 1) conducción nerviosa, 2) Índice de incapacidad por neuropatía, 3) umbral a la vibración o a las pruebas de función autonómica y 4) perfil de síntomas de la neuropatía (1,2,4,5).

La etapa 1 (neuropatía asintomática), con 2 o más anomalías, pero sin alteraciones en el perfil de síntomas de neuropatía. Etapa 2 (neuropatía sintomática) con 2 o más anomalías. En la etapa 3 (neuropatía incapacitante), también con 2 o más anomalías, pero comparados con la etapa anterior, están limitados para realizar sus actividades cotidianas (5).

La "neuropatía hiperglucémica" tiene menos síntomas de sensibilidad, reduce la velocidad de conducción nerviosa y resistencia a la insuficiente conducción isquémica. En la "polineuropatía simétrica distal", la más común de las manifestaciones, predomina afección sensorial y de función autonómica. En la "amiotrofia diabética" existe una axonopatía distal que representa la base

patogénica; otro fenómeno más persistente consiste en lesiones focales o multifocales en el cráneo, tórax, abdomen o neuropatías límbicas, incluyen disminución proximal límbica de neuropatía motora. Las "lesiones multifocales proximales" pueden producir una neuropatía distal difusa simétrica. Lesiones focales en sitios de compresión externa puede reflejar una sensibilidad anormal de nervio diabético a daño compresivo. Existe evidencia de inflamación focal, incluyendo vasculitis o lesiones que pueden ser relacionadas o neuropatía límbica proximal. Finalmente puede producirse "polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica". La evaluación del tipo de neuropatía es esencial para el posible tratamiento (28).

Una de las mononeuropatías de los pacientes diabéticos es el síndrome del tunel de carpo aproximadamente en el 10%, que depende de una combinación de síntomas, con o sin asociación de signos. Los estudios electrofisiológicos correlacionan con una mononeuropatía del nervio mediano; se observa con prolongada duración de la diabetes, independiente del tipo, más frecuente en mujeres, de estatura entre 1.65-1.72 m. promedio, las anomalías de conducción de los nervios sural o peroneal no tuvieron influencia en la mononeuropatía del mediano, por lo que se sugiere que los pacientes diabéticos merecen especial orientación diagnóstica en sospecha de este síndrome (29).

Se ha propuesto en forma preliminar el desarrollo y validación de una medición específica del dolor neuropático (diferente al dolor nociceptivo), que nos permita identificar a los pacientes, establecer un diagnóstico específico y clasificar aquellos que respondan o no al tratamiento (30).

## **EVOLUCION NATURAL**

La alteración temprana es una disminución en la velocidad de conducción nerviosa, que se incrementa con la duración de la diabetes, no siempre guarda correlación con la gravedad de los síntomas neuropáticos. Las fibras nerviosas sensitivas (que son de pequeño calibre) se afectan antes que las motoras, empieza con cambios mínimos en la velocidad de conducción, una vez iniciada la lesión, aparecen manifestaciones por daño a fibras de mayor calibre. Las fibras nerviosas de la división parasimpática del sistema nervioso autónomo se afectan antes que las de la división simpática. Después de la desnervación vagal (sobre todo parasimpática), continúa la desnervación simpática cardíaca, pérdida de la vasoconstricción esplácnica (o visceral) y periférica así como alteraciones de la sudación. La pérdida del control vasomotor tiene como consecuencia la hipotensión postural. El daño de las fibras nerviosas simpáticas de pequeño calibre que conducen señales de dolor y temperatura, puede contribuir al dolor neuropático. Las manifestaciones clínicas dependen del tipo de fibra que se lesiona.

El dolor neuropático es expresión temprana del daño a fibras nerviosas de pequeño calibre. Las extremidades inferiores se afectan primero, el daño se presenta con pérdida de sensibilidades térmica, táctil y nociceptiva; con disminución de la sensibilidad en la parte distal, lo que aumenta el riesgo de ulceración plantar; así como, disminución en sensibilidad vibratoria y la extensión final de los reflejos de estiramiento muscular.

La neuropatía autonómica también contribuye en el desarrollo de úlceras neuropáticas, al perder el control de esfínteres precapilares que regulan el flujo distal, aumenta el flujo por los cortocircuitos arteriovenosos; esto favorece la formación del callo que precede a la úlcera plantar por la artropatía neuropática diabética, que desorganiza la relación normal entre los huesos del pie y aumenta el riesgo de ulceración secundaria.

Los síntomas de la neuropatía periférica somática con frecuencia preceden a la expresión clínica de la neuropatía autonómica, (con signos de neuropatía parasimpática). Las manifestaciones de neuropatía simpática rara vez ocurren en ausencia de neuropatía periférica somática. Los signos de neuropatía autonómica cardiovascular pueden aparecer temprano en el curso de la diabetes. Con pruebas de sensibilidad diagnóstica es posible encontrar alteraciones en las fibras simpáticas tan temprano como en las parasimpáticas. Una vez que se encuentran cambios en las pruebas neurovegetativas cardiovasculares, éstas permanecen alteradas. La aparición de la neuropatía autonómica se asocia a un aumento significativo de la mortalidad por diabetes.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

La neuropatía diabética subclínica se establece cuando no existen síntomas ni signos, por anomalías de las pruebas electrodiagnósticas, pruebas sensoriales, cuantitativas o pruebas de función autonómica, individualmente o en combinación. La neuropatía diabética clínica presenta síntomas, signos o ambos, suelen producir síndromes mas o menos bien definidos que, pueden coexistir en el mismo paciente (35).

La polineuropatía sensitivomotora simétrica distal se caracteriza por el predominio de alteraciones sensoriales, más que motoras, que son simétricas. La pérdida de sensibilidad, 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 generalizada en estadios avanzados, también pueden producir bandas de denervación sensitiva del tronco. Los signos y síntomas varían con el tipo de fibra afectado. La lesión de las fibras grandes produce disminución de la sensibilidad propioceptiva y el tacto leve, mientras 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; la disminución del reflejo de Aquiles aparece desde las fases iniciales. Estas deficiencias neurológicas, se pueden considerar 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 defectos sensitivos marcados. La debilidad muscular, especialmente de los músculos intrínsecos más distales de las manos y los pies es un hallazgo tardío (6, 29).

La disminución de la sensibilidad al dolor en la polineuropatía diabética distal tiene como complicación la aparición de ulceraciones del pie y la neuroartropatía; la pérdida de la sensibilidad protectora y el trauma repetitivo, como el que se produce al caminar, son las causas principales. 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, la ulceración neuropática ocurre más frecuentemente sobre en esta zona, 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". 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 hacerlo por falta de impulsos sensoriales desde la planta de los pies. Esta presión constante induce a callosidades que aumentan más la presión sobre los tejidos y finalmente ocasiona ulceración. Cada vez se reconoce

más, el papel de la neuropatía autonómica en la patogénesis de las úlceras neuropáticas con trastornos de sudoración, piel seca y quebradiza, aumento del flujo sanguíneo en los pequeños vasos, que crean un ambiente propicio para la infección facilitando la progresión de las lesiones ulceradas del pie. Una vez que se pierde la integridad de la piel se desarrolla infección y ésta, en presencia de isquemia, puede dar lugar a gangrena (31).

Más de la mitad de las lesiones de los pies en los pacientes diabéticos, que eventualmente requieren amputación, son secundarias al proceso patogénico mencionado, en el que la alteración subyacente más importante es la polineuropatía sensitivomotora (32). Esta debe considerarse, como el riesgo de mayor peso para la amputación, con relevancia a diagnosticar y tratar en sus fases tempranas.

La artropatía neuropática se limita casi siempre al tobillo y articulaciones del tarso, ocurre cuando existe alteración de la sensibilidad al dolor y sensibilidad propioceptiva, traumas menores repetidos y potencia motora intacta. Se caracteriza por aumento de volumen no edematoso del pie, de modo que se vuelve más corto, más ancho, evertido y rotado hacia afuera, con aplanamiento del arco, la deformación termina en pie zambo y la marcha se vuelve anormal. Finalmente, se desarrollan úlceras por presión, infección de tejidos blandos y osteomielitis. En estos pacientes diabéticos sus pulsos arteriales son fácilmente palpables que sugieren flujo sanguíneo arterial adecuado. Sin embargo, tales pulsaciones resultan de derivación de sangre a través de pequeñas fistulas arteriovenosas, normalmente reguladas por el sistema nervioso simpático, que se encuentran hiperactivas debido al déficit de tono simpático causado por neuropatía autonómica asociada (33). El mayor flujo sanguíneo puede conducir a resorción excesiva de hueso, fracturas y osteoartrosis (25). En las radiografías se encuentra lisis, fragmentación y ebumación óseas. Aparece luxación y disolución de las articulaciones, con hipertrofia ósea y calcificación periarticulares.

En la neuropatía simétrica distal el dolor suele ser leve, en algunos pacientes persiste día y noche causando insomnio e incluso depresión. Los pacientes se quejan de que "sienten 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. Presentan dolores agudos severos en cualquier momento del día. Durante las épocas previas a la aparición del dolor es frecuente que los pacientes pierdan peso en forma pronunciada. Algunos autores opinan que esta forma de neuropatía diabética es una entidad distinta y no relacionada con otras complicaciones de la diabetes. Puede ocurrir en pacientes de cualquier edad, con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2. A veces, no se encuentran anomalías neurológicas asociadas y el área afectada por dolor se extiende proximalmente mucho más que el área en que se pueden demostrar signos de neuropatía. Las pruebas electrofisiológicas tienen

una pobre correlación con síntomas y en muchos casos las pruebas de función autonómica son normales, a pesar de que los varones con neuropatía dolorosa suelen admitir impotencia sexual. La evidencia de otras complicaciones de la diabetes es más frecuente en hombres que en mujeres.

La neuropatía autonómica diabética puede alterar prácticamente cualquier función del sistema nervioso autónomo (34). Tiene un inicio insidioso, con una etapa asintomática de larga evolución y puede llegar a ser incapacitante. Los síntomas y signos relativos a la afección de un aparato o sistema son acompañados de disfunción autonómica subclínica diseminada, excepto en el caso de impotencia sexual de varones diabéticos que puede ocurrir como hallazgo aislado; las variantes con mayores consecuencias clínicas son cardiovascular, gastrointestinal y genitourinaria; otras son la pupilomotora y la sudoromotora. El reconocer ésta forma de neuropatía tiene implicaciones importantes en el tratamiento integral de los pacientes con diabetes.

La *neuropatía autonómica cardiovascular* altera primero la función cardíaca parasimpática y después la función simpática y periférica. Al afectarse la inervación parasimpática del corazón aparece taquicardia en reposo, conforme avanza la enfermedad, la frecuencia cardíaca cambia cada vez menos con estímulos fisiológicos. Cuando hay afección simpática la frecuencia disminuye y se hace constante, se pierde la respuesta adaptativa a los cambios fisiológicos, en particular al ejercicio. En este estado de denervación cardíaca suele perderse también la capacidad de sentir dolor durante isquemia o infarto del miocardio. En etapas avanzadas suele asociarse a muerte súbita. Disminuye la bradicardia normal durante el sueño, interfiriendo con la respuesta cardiovascular normal al ejercicio, haciendo más sensible al corazón a catecolaminas circulantes y lo predispone al desarrollo de taquiarritmias.

La hipotensión postural u ortostática se manifiesta como caída de la presión arterial sistólica, diastólica, o ambas de 30 y 15 mmHg respectivamente, al cambiar del decúbito supino a la posición de pie, aparece en los dos minutos siguientes al cambio de posición se observa en etapas avanzadas de la enfermedad; en etapas avanzadas se debe a la denervación simpática eferente, con pérdida de la vasoconstricción refleja de los lechos musculoesquelético, esplácnico y otros lechos periféricos durante el ortostatismo. Los cortocircuitos arteriovenosos por denervación simpática causan edema distal, isquemia en el extremo de los dedos en pies y aumento de artropatía neuropática. Se puede manifestar como mareo postural o síncope, aunque muchos pacientes permanecen asintomáticos.

La *neuropatía autonómica gastrointestinal* frecuentemente produce trastornos de la motilidad esofágica, pocas veces manifiesta como disfagia o dolor, aclorhidria

relativa, retraso del vaciamiento gástrico primero con alimentos sólidos, diarrea crónica que alterna con constipación e incontinencia rectal. En grado extremo atonía gástrica o gastroparesia diabética, con retención de alimentos sólidos y líquidos. La absorción errática de nutrientes, en particular de la glucosa, deteriora el control metabólico con episodios de hiperglucemia o hipoglucemia. Así, la gastroparesia puede ser una causa subyacente de diabetes de difícil control. Los síntomas son sensación temprana de plenitud gástrica, náusea, vómitos de retención y anorexia; consecuentemente pérdida de peso y desnutrición. El signo del chapoteo gástrico es característico de gastroparesia diabética. El estreñimiento es la manifestación más frecuente de neuroenteropatía diabética y es consecuencia de trastornos en la inervación del colon. La diarrea, que ocurre después, se debe principalmente al exceso de proliferación bacteriana por estasis intestinal; característicamente nocturna, explosiva y líquida, puede ocurrir sin aviso previo, situación que se agrava cuando la neuropatía autonómica afecta el control del esfínter anal, aunque es nocturna, la diarrea puede ocurrir en cualquier momento del día, en número hasta 10 a 20 evacuaciones diarias y alterna con periodos de estreñimiento. Debe evitarse prescribir fibra soluble en presencia de gastroparesia, por riesgo de desarrollar bezoares de fibra (10).

La *neuropatía autonómica genitourinaria* origina eyaculación retrógrada, impotencia eréctil y trastornos en la función de la vejiga, pérdida del componente sensitivo del reflejo de micción que origina acumulación excesiva de orina, no es raro encontrar distensión vesical sin deseos de orinar. Otra consecuencia de esta forma de neuropatía es el vaciamiento incompleto de la vejiga, con orina residual, estasis y urosepsis recurrente. Factor predisponente importante tanto para desarrollo de pielonefritis crónica como para la formación de abscesos renales y pararenales. En mujeres también hay disfunción sexual, cuya principal manifestación es disminución en la lubricación vaginal (10)

La neuropatía autonómica con alteraciones en la función *sudoromotora* se manifiesta como anhidrosis distal en miembros inferiores, esto altera la capacidad para regular la pérdida de calor con aumento compensado de sudoración en la parte superior del tronco y cara. La sequedad resultante de piel favorece aparición de grietas e infecciones secundarias (10,35).

La *neuropatía diabética pupilomotora* se manifiesta como pérdida de miosis durante el reflejo fotomotor, en presencia de reflejo de acomodación normal y miosis como reacción a la visión cercana, semejante a la observada en la pupila de Argyll-Robertson de la tabes dorsal. Dicha alteración pupilomora puede asociarse a dificultad para adaptarse a la oscuridad.

La *neuropatía diabética de pares craneales*, puede ser aislada o múltiple. De inicio

súbito, en la mitad de los casos indolora, algunas veces se acompaña de dolor intenso probablemente consecuencia de afección de la primera y segunda divisiones del quinto par. El tercer par es el afectado con mayor frecuencia, cuando se lesiona hay ptosis y oftalmoplejía. Después del tercer par el nervio más afectado es el sexto. Otros pares que pueden afectarse son el cuarto y el séptimo, la neuropatía de este último produce parálisis de Bell aislada. Sin embargo, la inervación de las pupilas permanece intacta, lo que ayuda al diagnóstico diferencial con otros trastornos que afectan al nervio motor ocular común, su curso habitual es hacia la resolución espontánea y completa en plazo de 6 a 8 semanas. El defecto neurológico puede ser precedido, aún por varios días, de cefalalgia intensa.

*Mononeuropatía y mononeuropatía múltiple*, se refieren a las deficiencias neurológicas en la distribución de un solo nervio periférico o de varios nervios individuales en forma simultánea. Puede haber trastorno de cualquiera de los nervios periféricos principales (cubital, radial, mediano, femoral, peroneo, femorocutáneo, etc). El inicio es característicamente agudo y con frecuencia precedido de dolor intenso. No hay relación clara entre esta forma de neuropatía y el tipo o duración de la diabetes, ni con su control glucémico. La mayor parte de las variantes de neuropatía diabética focal, se deben a isquemia del nervio afectado (35).

*Neuropatías por atrapamiento*, pueden ser indistinguibles de la mononeuropatía, ocurren como consecuencia de la presión sobre el nervio. Las formas más frecuentes son: 1) síndrome del túnel del carpo que resulta de la compresión del nervio mediano al pasar por el túnel del carpo en la muñeca, 2) compresión del nervio cubital en el codo, 3) compresión del nervio peroneo en la cabeza del peroné y, 4) compresión del nervio cutáneo lateral en el muslo. Todas estas variantes son mucho más frecuentes en pacientes diabéticos que en la población general.

*Neuropatía troncal o radiculopatía toracoabdominal*, es una forma de neuropatía de predominio sensitivo, que afecta nervios de la raíz dorsal, casi siempre en forma unilateral, ocasionalmente puede ser bilateral o extenderse a varios dermatomas. Se manifiesta por dolor e hiperestesia en la distribución de las raíces afectadas, disminución de la sensibilidad y parestesias. Su inicio es súbito, es característica su exacerbación durante la noche; se resuelve en forma espontánea en el curso de tres a seis meses, debe distinguirse de una crisis abdominal aguda o de herpes zoster intercostal en fase prevesicular, también puede confundirse con compresión medular o radicular.

*Amiotrofia diabética (neuropatía motora proximal)*, se puede reconocer por la triada característica de dolor, atrofia grave de músculos de las cinturas pélvica o

escapular y fasciculaciones musculares. De presentación aguda o subaguda, se acompaña de pérdida de peso, debilidad muscular proximal asimétrica y sensibilidad disminuida; los músculos más afectados son el psoasiliaco, el cuádriceps y el aductor, con dificultad y aún impedimento para tenerse en pie o subir escaleras. Cuando se afecta la cintura escapular hay atrofia del deltoides. Esta forma clínica revierte espontáneamente en el curso de uno a tres años.

Durante el desarrollo de hipoglucemia, los signos de advertencia dependen de mecanismos adrenérgicos, en diabéticos esta capacidad se puede perder por neuropatía autonómica, se piensa que la neuropatía altera la función del simpático periférico y de la médula suprarrenal.

## DIAGNOSTICO

Anteriormente representaba seria dificultad diagnóstica la polineuropatía diabética por los diferentes tipos de afección que puede manifestar la enfermedad; variaciones en la presentación, tipo y número de fibras que se afectan y por la necesidad de valorar cada una de las manifestaciones ha llevado a crear los siguientes paramentros:

\* *Instrumento de escrutinio de la Neuropatía (IEN)*, esblacido en Michigan, se compone de 15 preguntas con respuesta afirmativa o negativa, sobre la sensibilidad en los pies (dolor, adormecimiento, percepción de la temperatura) seguidas de un breve examen clínico que incluye 1), inspección de anomalías de la piel, de las uñas o del vello, presencia de callos o infección, 2) evaluación semicuantitativa de la sensibilidad a la vibración en el dorso del primero orjejo (normal, disminuida o ausente) y 3) graduación de los reflejos del tobillo (normal, disminuidos o ausentes). Se pensó que las preguntas escogidas reflejarían los síntomas más comunes de la neuropatía diabética o los hallazgos clínicos anormales; en cuanto mayor es la puntuación mayor es el grado de neuropatía (2,5)

\* *Indice de Neuropatía Diabética (IND)*, se compone de 2 partes, examen físico neurológico, que puede realizar cualquier médico general, seguido de mediciones ordinarias de conducción nerviosa. Sensibilidad (a vibración, alfiler y filamento de 10 g), los reflejos de estiramiento muscular se asigna también una puntuación: 0 normal, 1 anormal y 2 ausencia de la respuesta. La fuerza muscular recibe una puntuación de 0 normal, 1 debilidad de leve a moderada, 2 debilidad severa y 3 pérdida total de la fuerza muscular. Las mediciones de conducción nerviosa (safeno externo, peroneo motor, mediano sensitivomotor y cubital sensitivo) son calificadas por separado: 0 normal, 1 para valores anormales. Cada paciente recibe una interpretación en base al número de mediciones anormales de la conducción nerviosa y a los puntos obtenidos en el examen clínico (5).

\* *Indice de Incapacidad por Neuropatía (IIN)*, consiste en evaluar fuerza muscular, sensibilidad y reflejos, en cara, cuello, brazos y piernas, que dan calificación de 0 a la fuerza normal, 1 a la debilidad del 25%, 2 debilidad del 50%, 3 a la del 75% y 4 al 100%. Se examina la sensibilidad de ambos dedos índices y el dorso de ambos primeros dedos. Las modalidades incluyen sensibilidad al tacto ligero, a un piquete de alfiler, a vibración o a posición de articulaciones, dichas modalidades fueron calificadas; normal 0, reducciones leve, moderada y severa, 1, 2 y 3 respectivamente y ausente 4. Los reflejos de extensión muscular bíceps, tríceps, braquioradial, cuádriceps y de Aquiles son calificadas: normal 0, disminuciones leve, moderada y severa 1, 2 y 3 respectivamente y ausente 4. El IIN igual o mayor

de 2 fue considerado anormal (5).

\* *Perfil de síntomas de neuropatía (PSN)*, se consideran anormales las respuestas superiores o equivalentes al percentil 99 para la neuropatía y los subgrupos de componentes individuales (debilidad, índices sensoriales y autonómicos). Cuando 2 de los componentes son anormales, el PSN se consideró anormal en su totalidad (1,2,4,5)

\* *Prueba de función autonómica*, la frecuencia cardíaca (FC) es calculada después de 20 minutos de descanso en posición supina, su variabilidad después de 6 respiraciones profundas (5 segundos por inspiración y 5 segundos por espiración), se registra trazo ECG durante un minuto continuo, midiendo R-R máximo y mínimo durante cada ciclo de respiración, convertidos en número de latidos por minuto, con el valor promedio de 6 ciclos medidos. La respuesta en la FC durante la maniobra de Valsalva, se mide en 3 ocasiones y se calcula un valor promedio, para el R-R más largo después de la maniobra, dividido entre el intervalo R-R más corto durante la misma. El paciente reposa en posición supina por 20 minutos, y se le toma la presión sistólica a continuación, el paciente se levanta erguido y se registra inmediatamente la presión sistólica, así como en intervalos de 1 minuto subsiguiente después de 5 minutos. Se registra la presión sistólica más baja cuando el paciente se encuentra de pie, y se calcula del descenso de la presión arterial sistólica. Si 2 de las 4 pruebas caen en valores anormales, se considera que la función autonómica del paciente es anormal (5).

\* *Conducción nerviosa*, se realiza en el lado no dominante de las extremidades inferiores a 32°C y en las superiores a 33°C. Se evalúa la amplitud de los potenciales evocados, latencias distales y máximas, en los nervios safeno externo, mediano y cubital, así como las amplitudes del potencial de acción muscular compuesto para los nervios peroneo y mediano motor, y sus respectivas latencias distales y velocidades de conducción. Un nervio es considerado anormal si cualquier atributo no está dentro de los límites normales, que no estén dentro de los percentiles 1 y 99. Cuando 2 o más nervios son anormales, la conducción nerviosa se considera anormal (1,4,5).

Existen estudios multicéntricos que buscan utilizar otros recursos diagnósticos como percepción sensorial cutánea, pruebas de percepción a calor y frío, vibración, sensación de presión y pruebas de percepción de corriente; concluyendo que son pruebas primarias para diagnosticar y clasificar la neuropatía diabética periférica (20). El análisis con neurotensómetro y vibración de cualquier nervio periférico, es una prueba fácil y rápida que refleja mejor la función de dicho nervio (36).

## **TRATAMIENTO**

Las medidas terapéuticas para la neuropatía diabética pueden agruparse en dos categorías: 1) tratamiento causal y 2) tratamiento sintomático. El primero se indica con un enfoque preventivo o paliativo, en etapas avanzadas de la historia natural de la neuropatía puede resultar curativo. El segundo es paliativo y en ocasiones de rehabilitación.

### **TRATAMIENTO CAUSAL**

#### **FACTORES NUTRICIONALES Y ALCOHOL**

Se considera que la deficiencia vitamínica derivados del complejo B y otros micronutrientes puede favorecer el desarrollo de neuropatías, por ello durante muchos años se ha empleado grandes dosis de vitamina B 12 en el tratamiento de la neuropatía diabética. Sin embargo no se ha demostrado su eficacia terapéutica, ni existe razonamiento fisiopatológico probado que fundamente su empleo. Con respecto a la ingestión de alcohol, varios investigadores han informado que la prevalencia de neuropatía diabética sintomática es mayor entre los pacientes diabéticos que consumen alcohol en comparación con los que no lo hacen (37). Como el alcohol es una neurotoxina reconocida, es adecuado contraindicar su consumo tanto para prevenir como para mejorar el curso clínico de la neuropatía diabética.

#### **CONTROL DE LA GLUCEMIA**

Diferentes estudios como el del grupo de Steno (38), Oslo (39), Reicher (40) y DCCT (41), demostraron que el uso de insulina para alcanzar normoglucemia mejora significativamente la sintomatología de los pacientes y retrasa la progresión de la neuropatía diabética en ambos tipos de diabetes .

En la práctica se recomienda la optimización del control de la glucemia, como la parte más importante del esquema terapéutico. El control adecuado previene la aparición de la neuropatía y por sí solo puede ser eficaz para mejoría sintomática. Se reconoce además que limita la rapidez con la que progresa esta complicación.

#### **INHIBIDORES DE ALDOSA REDUCTASA**

Cuando no se logra normoglucemia se emplean estos medicamentos, que inhiben la conversión de glucosa a sorbitol a través de la vía poliol; se considera que evitan la deficiencia de mio inositol neuronal y aumentan la actividad de la bomba Na,K-ATPasa, disminuye el daño nervioso estructural y el deterioro en la velocidad de la conducción causado por la actividad excesiva de esta vía (42).

En humanos la mayor experiencia se ha acumulado a través de estudios

principalmente con sorbinil, ponalrestat y tolrestat (43,44).

Los estudios clínicos con sorbinil sirvió para demostrar la eficiencia de la inhibición de la aldosa reductasa sobre varios parámetros clínicos, electrofisiológicos y patológicos de la neuropatía diabética. En estos estudios se encontró que la administración de sorbinil produjo mejoría significativa de dolor, parestesias, y velocidad de conducción nerviosa motora, en pacientes con neuropatía diabética, los resultados indicaron un efecto significativo del sorbitol para estimular fenómenos regenerativos de lesiones estructurales típicas. En los pacientes bajo tratamiento activo, se encontró aumento del número de fibras mielinizadas y cambios morfológicos indicadores de regeneración y remielinización de las fibras. Este estudio indicó la posibilidad de que la inhibición de la aldosa reductasa fuera capaz de mejorar incluso daños estructurales avanzados de la neuropatía diabética (45). El desarrollo de sorbinil tuvo que interrumpirse debido a reacciones adversas graves, particularmente las de hipersensibilidad, que se atribuye a que es un derivado de la hidantoina (44).

Los estudios clínicos con ponalrestat en general no han sido satisfactorios, en 1990 se anunció la interrupción del desarrollo del producto por no poder demostrar eficacia significativa. Debido a que no alcanza concentraciones adecuada en el nervio periférico (44).

Tolrestat no es un derivado de la hidantoina, se ha encontrado que es menos tóxico que el sorbinil y más eficaz que el ponalrestat. Se observó mejoría del dolor de 24 a 52 semanas con reducción de síntomas y mejoría de pruebas neurofisiológicas, se identifica mejoría continua en las velocidades de conducción hasta la semana 52. Otro estudio de pacientes con neuropatía de larga evolución a las 24 semanas mostraron mejoría significativa de la velocidad de conducción nerviosa motora, así como del umbral de vibración. Se ha observado que la interrupción del medicamento se acompaña de empeoramiento de los síntomas (46-50).

Se ha confirmado que el tolrestat está presente en el nervio periférico, donde redujo la concentración de sorbitol y fructuosa, el estudio de biopsia reveló aumento de la regeneración de las fibras nerviosas. El tratamiento con tolrestat se ha asociado con una reacción adversa de importancia clínica: elevación de enzimas hepáticas, que suelen ocurrir sin ningún síntoma durante los primeros 6 meses de tratamiento y desaparecen al suspender el medicamento (49).

## TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

### CONTROL DEL DOLOR

Se ha sugerido que el tratamiento del dolor se inicia con las medidas más simples hasta el uso de medicamentos con efectos secundarios potenciales más severos (50,51). Entre las medidas físicas simples se encuentran baños con agua tibia, uso de medias elásticas y estimulación nerviosa transcutánea. Las medias pueden proporcionar cierto alivio de parestesias e hiperestesias al evitar el movimiento de los folículos pilosos que podría estar originando dichos síntomas. La estimulación nerviosa transcutánea es un procedimiento benigno, beneficioso en algunos pacientes.

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

El dolor con sensación de quemadura o las hiperestesias severas, puede aliviarse con aplicación tópica de capsaicina al 0.075%, este medicamento ejerce sus efectos analgésicos bloqueando el dolor sin afectar la sensibilidad al tacto, temperatura o vibración. Se supone que bloquea selectivamente las neuronas nociceptivas C, además de depletar y prevenir la reaccumulación de sustancia P (52-55). Este tratamiento puede tener problemas inherentes a la aplicación frecuente y efectos adversos como quemadura, eritema y prurito en el sitio de aplicación, lo que ocasiona la interrupción o suspensión. Se ha observado neurotoxicidad por deterioro funcional de las fibras sensoriales en estudios experimentales lo que puede limitar su uso a largo plazo (56,57).

La otra variedad de dolor que manifiestan los pacientes es profunda, mal localizada y comparable a un dolor dental, es una alteración de la sensibilidad protopática, suele responder mal al tratamiento tópico por ello se emplea, infusión intravenosa de insulina durante periodos tan cortos como 2 días. La clonidina se ha empleado con éxito en algunos síndromes; aunque no se ha demostrado en forma concluyente su eficacia sobre el dolor de la neuropatía diabética, puede ser ajustado su empleo en vista de que es un medicamento bien tolerado (58). La dosis inicial no debe exceder 100 microgramos y se debe administrar por la noche para evitar somnolencia e hipotensión ortostática; se aumenta en forma progresiva hasta un máximo de 500 microgramos y se recomienda suspender el tratamiento si no hay respuesta. En un estudio realizado por Kastrup se demostró que la xilocaina disminuye los síntomas dolorosos de la neuropatía durante un tiempo variable de 3 a 21 días (59). Un análogo estructural de la lidocaína, que se administra por vía oral, mexiletina, ha producido mejoría significativa del dolor, hiperestesia y parestesias, en pacientes con neuropatía diabética dolorosa crónica, tratados

durante 26 semanas (60,61). La pentoxifilina y ciclandelato agentes hemorreológicos, mejoran la capacidad de deformación de los eritrocitos, facilitan el flujo sanguíneo a través de vasos parcialmente ocluidos; se ha empleado en algunos pacientes con dolor neuropático logrando mejoría clara, su indicación suele ser más evidente cuando hay razones para pensar que existe un factor isquémico entre las causas de neuropatía (62,63)

Cuando las medidas anteriores, que en general son bien toleradas, no producen resultados satisfactorios, se debe considerar el empleo de antidepresivos y tranquilizantes que pueden ser más eficaces para controlar el dolor, pero también son susceptibles de causar efectos colaterales más serios. La carbamacepina, a dosis de hasta 200 mg cada 8 horas, ha producido resultados excelentes en una alta proporción de casos. Náuseas, vómitos, somnolencia, mareos y ataxia son los efectos colaterales que pueden limitar el empleo de este agente (64). Se ha demostrado que la eficacia para el tratamiento del dolor de la neuropatía diabética con antidepresivos tricíclicos, es por bloqueo de la recaptura neuronal central de serotonina y norepinefrina, potencializando el efecto inhibitorio de estos neurotransmisores, sobre las vías nociceptivas (65-68), la dosis usada es de 50 a 150 mg /día de amitriptilina y de 1 a 6 mg/día de flufenazina, por vía oral. Es importante administrar una dosis óptima de estos medicamentos duamante 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 fenotiazinas o ambos, pueden agravar la hipotensión ortostática e impotencia, además producir retención urinaria (69-73).

La paroxetina y citalopram inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina parecen ser eficaces en la neuropatía periférica, en algunos pacientes la paroxetina despertó una respuesta más débil que la imipramina, al parecer para obtener una respuesta óptima se requieren concentraciones séricas mayores de 150 a 250 nM (74-75). La fluoxetina, otro inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y la mianserina, antidepresivo no tricíclico no ha demostrado ser más eficaz con dosis hasta de 40 mg/dl (76).

Finalmente la infusión intravenosa lenta de 5 mg/kg de lidocaína durante 30 minutos puede proporcionar alivio del dolor intratable de la mononeuropatía diabética durante 3 a 21 días. Si el dolor se localiza sobre la distribución de la raíz nerviosa, este alivio temporal puede ser todo lo requerido puesto que dicho tipo de dolor es autolimitado. Con base en la comprensión actual de la patogénesis y 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 el alcohol directamente en las raíces nerviosas de los ganglios.

### **NEUROPATIA ASINTOMATICA**

La detección de la neuropatía diabética asintomática tiene gran importancia para intensificar las medidas preventivas de las complicaciones de la neuropatía diabética (úlceras neuropáticas y artroclasia de Charcot), los pacientes requieren educación especial sobre el cuidado de las extremidades inferiores, además de seguimiento estrecho. Los consejos generales de estos pacientes consisten en: inspeccionar diariamente los pies usando espejo especialmente entre los dedos y las áreas de presión, lavarlos diariamente con agua tibia, aplicar crema lubricante después de secarlos, usar calzado a la medida apropiada, cambiar este con frecuencia e inspeccionarlo diariamente (dentro y fuera), evitar temperaturas extremas y pedir examen de los pies en cada consulta médica. Se solicita: dejar de fumar, no entrar en la tina antes de comprobar la temperatura, no usar botellas de agua caliente o cojines eléctricos, no aplicar queratolíticos u otros agentes para tratar callosidades, evitar caminar descalzo, no usar ligas u objetos que impidan la circulación (3,35).

### **NEUROPATIA AUTONOMICA**

El tratamiento de la neuropatía autonómica es paliativo y se orienta a controlar síndromes específicos (2). La hipotensión postural se trata con medias elásticas y medicamentos que expanden el volumen plasmático, como la fluorohidrocortisona. La demostración del síndrome de denervación cardíaca, con frecuencia fija obliga a descartar la presencia de isquemia miocárdica no dolorosa, antes de recomendar programas de ejercicio. Las alteraciones del vaciamiento gástrico pueden requerir que se divida la alimentación en comidas pequeñas y la administración de metoclopramida. Para el tratamiento de la diarrea crónica se han empleado antibióticos y colestiramina. Las alteraciones de la función de la vejiga pueden resolverse con el manejo de la maniobra de Credé, requiere el uso repetido de sondas o necesitar cirugía del cuello de la vejiga. La impotencia de los diabéticos requiere la valoración para determinar la participación de factores psicógenos y vasculares además de la neuropatía. Para su tratamiento se cuenta con terapia conductual, dispositivos que producen erección por vacío, inyección intracavernosa de regitina y papaverina y varios tipos de prótesis. No se cuenta con tratamiento específico para corregir la incapacidad de percibir el desarrollo de hipoglucemia, pero el diagnóstico de este trastorno es importante para hacer ajustes del programa de administración de insulina.

Otros estudios han demostrado que cuando se lleva el control estricto de pacientes diabéticos tipo 1 con neuropatía autonómica; y presentan cuadros sorprendentes de hipoglucemia; la respuesta de hormonas contrarreguladoras es inadecuada por parte de la adrenalina como mecanismo transportador de glucosa al cerebro. Cuando la hipoglucemia es repetitiva no se presentan síntomas clínicos (77,78).

El dolor muscular asociado a la neuropatía diabética puede tratarse con fisioterapia, relajantes musculares y antiinflamatorios no esteroides. Dentro de las formas experimentales se encuentran ácido gamma-linoléico (79-80), gangliosidos (81-86), uridina (87), analogo de corticotropina (88) y ácido alfa-lipoico. Para la sintomatología autonómica la hipotensión debe tratarse primero con medidas no farmacológicas, evitar agravantes que disminuyan el volumen o medicamentos, liberar el uso de sal, elevar 15 cm la cabecera, usar medias elásticas hasta la cintura, hacer ejercicios de acuerdo con la tolerancia y asistir al paciente cuando se levante de la cama. Los medicamentos usados son acetato de fludrocortisona bajo estricta vigilancia y agentes presores de corta duración. Otras medidas generales y medicación específica se indican en gastroparesia diabética, diarrea por neuropatía, vejiga neurogénica y alteraciones en la función eréctil (89).

Se informa del intento de revascularización arterial en una extremidad inferior, para incidir en la historia natural de la neuropatía diabética en 59 pacientes, no existiendo diferencias en la temperatura superficial entre la extremidad operada y la no operada; no hubo cambios en el nervio peroneo de la pierna operada por los daños establecidos; existió mejoría en la oxigenación de los tejidos, pero sin que representara un cambio significativamente alentador (90).

El tratamiento antioxidante ha demostrado que previene la disfunción nerviosa en neuropatía diabética experimental en ratas. El efecto del ácido alfa-lipoico ha sido usado con estos fines en dos estudios multicéntricos permitiendo concluir: 1) disminuye síntomas de neuropatía periférica diabética a dosis de 600 mg/día, intravenosa, por 3 semanas y 2) disminuye los síntomas de la disfunción autonómica cardíaca a dosis de 800 mg/día, vía oral, por 4 meses (91).

## **MATERIAL Y METODO**

Se estudiaron los expedientes clínicos de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, ingresados al Servicio de Medicina Interna del Hospital General de México, en los archivos de las unidades que lo conforman (Unidades 108, 110 y 308) en el periodo del 01 de junio de 1997 al 31 de mayo de 1998.

Se revisaron los pacientes con neuropatía diabética clínica consignada en los antecedentes, el interrogatorio por aparatos y sistemas, padecimiento actual y hallazgos en la exploración física, independientemente que se estuvieran consignados en los diagnósticos finales o en estudio. No se incluyó a los expedientes de los pacientes diabéticos con diagnósticos de neuropatía diabética que no presentarán en la historia clínica o en notas de evolución manifestaciones de la enfermedad, excluyendo con estos criterios las presentaciones subclínicas.

La recolección de datos incluyó los números de expedientes del archivo general, del archivo interno de cada unidad de medicina interna, el tipo de diabetes, el tipo de neuropatía clasificada por las manifestaciones clínicas aun cuando fueran 2 o más tipos de neuropatía diabética clínica en un mismo paciente, edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes desde establecido el diagnóstico.

Se analizó la información obtenida contabilizando el total de pacientes hospitalizados, de los que presentaban diabetes mellitus y de estos últimos se clasifico la neuropatía diabética clínica que presentaron. Se clasificó los grupos etarios por década de la vida. Los años de evolución se consideraron como debutantes los menores de 1 año, el segundo grupo de 1 a 4 años, los siguientes años se agruparon por lustros.

### ***Criterios de inclusión:***

1. Expedientes de pacientes hospitalizados en las diferentes unidades del Servicio de Medicina Interna, del Hospital General de México, en el periodo de 1 año, del 01/jun/97 al 31/may/98.
2. Pacientes de todas las edades y ambos sexos.
3. Pacientes con diabetes mellitus, tipo 1 y 2.
4. Pacientes con cualquier tiempo de evolución o de reciente diagnóstico de diabetes mellitus.
5. Expedientes de pacientes con presentación de neuropatía diabética, considerada por signos y síntomas.

***Criterios de exclusión:***

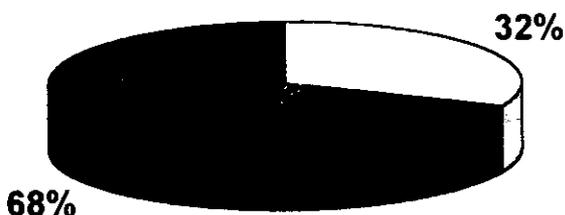
1. Expedientes de pacientes hospitalizados en Medicina Interna, del mismo periodo sin presentación de diabetes mellitus tipo 1 y 2.
2. Pacientes con diabetes secundarias a otras endocrinopatías o medicamentos.
3. Pacientes de neuropatía de etiología no diabética.
4. Pacientes con enfermedades reumatológicas, neoplásicas, del sistema nervioso central, o con deformidad anatómica congénita.

Se trata de estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional. Los resultados se presentan con tablas de frecuencias, graficándose mediante histogramas y sectores. El análisis de los datos se realizó con métodos convencionales de cálculo: proporciones, porcentaje y distribución de frecuencias.

## RESULTADOS

El total de pacientes que se ingresaron al Servicio de Medicina Interna en el periodo de un año fueron 1463 pacientes, de los cuales 473 pacientes presentaron diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2; aplicando los criterios de exclusión se eliminaron del total 8 casos. El total de pacientes incluidos en el estudio fue 465, que corresponde al 32% (ver gráfica 1). De la población total de diabéticos 192 fueron del sexo masculino (41.3) y 273 correspondieron al sexo femenino (58.70%).

### GRAFICA 1



- PACIENTES DIABETICOS
- PACIENTES NO DIABETICOS

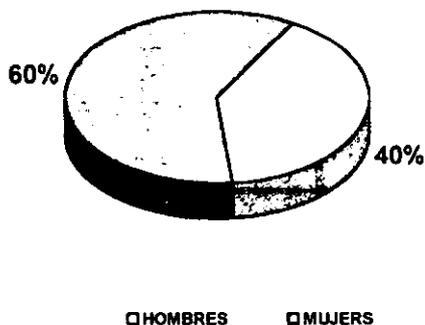
FUENTE: EXPEDIENTE DE LOS ARCHIVOS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA 010697-310598.

Se encontró 196 pacientes afectados con neuropatía diabética clínica, que representa al 42.15% Del total de diabéticos. Los pacientes con neuropatía diabética clínica se distribuyó por género con 78 masculinos (39.80%) y 118 femenino (60.20%). ( gráficas 2 y 3)

**GRAFICA 2 DISTRIBUCION DE POBLACION EN ESTUDIO**



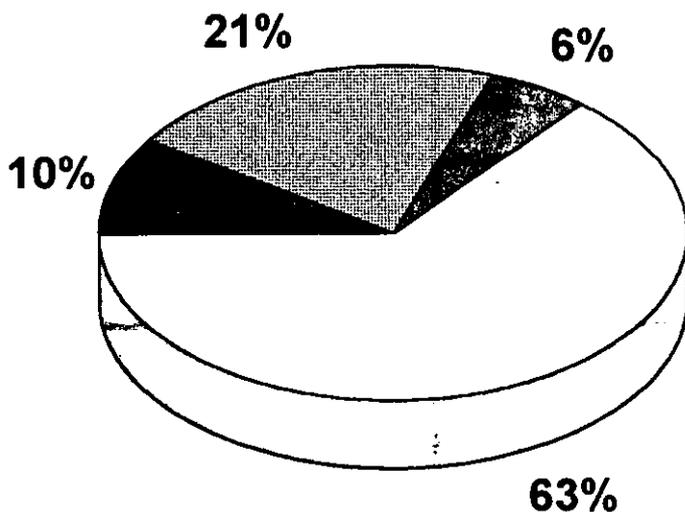
**GRAFICA 3 DISTRIBUCION POR GENERO**



FUENTE: EXPEDIENTE DE LOS ARCHIVOS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA 010697-310598.

Los tipos de neuropatía diabética fueron, neuropatía distal sensitiva motora 1666 casos (84.7%) y neuropatía autonómica 60 casos (30.6%), mononeuropatía 11 (5.6%), 41 pacientes presentaron en forma simultánea neuropatía distal sensitivo motora y autonómica (20.9%), solo 2 pacientes presentaron las 3 afecciones simultáneamente (1%). (ver gráfica 4).

**GRAFICA 4**



□ DIFUSA ■ AUTONÓMICA ▨ ND + NA ▩ FOCAL

TIPO NEUROPATIA	UNICAS	ACUM
NEUROPATIA DIFUSA (ND)	125 (63%)	166
NEUROPATIA AUTONOMICA (NA)	19 (10%)	60
ND + NA	41 (21%)	-
NEUROPATIA FOCAL	11(6%)	-

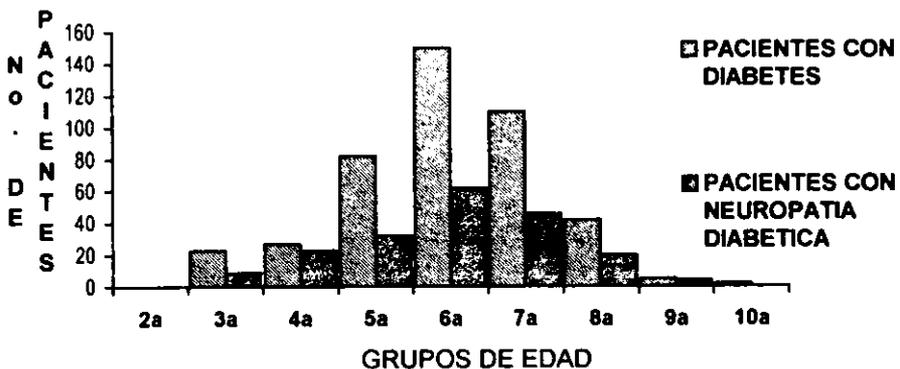
FUENTE: EXPEDIENTE DE LOS ARCHIVOS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA 010697-310598.

La distribución por grupos de edad se muestra en la tabla 2, el grupo más afectado es el de la 6ª década de la vida, siguiendo en orden de frecuencia la 7ª para pacientes don diabetes mellitus y con neuropatía diabética (gráfica 5).

**TABLA 2 INCIDENCIA POR EDAD DE PACIENTES.**

RANGO DE EDAD	PACIENTES DIABETICOS	PACIENTES CON NEUROPATIA DIABETICA	INCIDENCIA POR GRUPO DE EDAD
10-19	3	0	0
20-29	23	9	39.13%
30-39	27	23	48.93%
40-49	82	32	39%
50-59	150	62	40.78%
60-69	110	46	42.59%
70-79	42	20	47.60%
80-89	5	4	80%
>90	2	0	0

**GRAFICA 5. PACIENTES DIABETICOS CON NEUROPATIA DIABETICA**



FUENTE: EXPEDIENTE DE LOS ARCHIVOS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA 010697-310598.

El tiempo de evolución del diagnóstico de diabetes mellitus muestra el porcentaje de pacientes con neuropatía diabética. En menos de 1 año los pacientes en casi una cuarta parte presentan neuropatía diabética; en 1 y 4 años de evolución de 34.5%, de 5 a 19 años, es superior al 40%, disminuyendo entre 20 Y 24 años de evolución a 33.4%, es mayor de 70%, después de los 25 años de evolución de la enfermedad.

**TABLA 3 EVOLUCION DESDE EL DIGNOSTICO DE DIABETES.**

<b>RANGOS EN AÑOS</b>	<b>PACIENTES DIABETICOS (PD)</b>	<b>C/NEUROPATIA DIABETICA. (ND)</b>	<b>RELACION ND/PD</b>
DEBUT <1	38	9	23.68%
1-4	58	20	34.48%
5-9	72	35	48.69%
10-14	98	40	40.89%
15-19	88	37	42.04%
20-24	68	23	33.65%
25-29	22	17	77.27%
30-34	21	15	71.42%

**FUENTE: EXPEDIENTE DE LOS ARCHIVOS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA 010697-310598.**

## CONCLUSIONES

Las investigaciones actualmente realizadas sobre neuropatía diabética, siguen criterios universalmente aceptados como el Instrumento de Escrutinio de Neuropatía Diabética y/o el Índice de Neuropatía Diabética; establecidos por la Asociación Americana de Diabetes a través de Concenso de San Antonio, el Escore para Neuropatía Diabética de Michigan, los criterios de Dyck o el DCCT. (3,5,8,9).

Los factores de riesgo ponen a los niveles de glucemia, directamente relacionados con la presencia de complicaciones crónicas, como la neuropatía diabética, observado en los resultados del DCCT (9). Otros de los factores de riesgo identificados corresponde a la edad de realizado el diagnóstico y al tiempo de evolución de la diabetes (7,8,9). El género presenta mínimas diferencias en las características de la neuropatía pero que asociadas a la edad o factores antropométricos influye en la presentación de la entidad (8,9,10). El tipo de diabetes, aun cuando en DCCT informa que se esperan diferencias por compartir el mismo mecanismo de lesión relacionado con la glucosa; el estudio de Rochester planea esperar diferencias en cuanto a la presentación y la evolución de la neuropatía diabética (9,10,11).

Sobre los mecanismos de lesión del nervio no existen grandes discordancias sobre su patogenia, en la mayoría de la literatura consultada; sin embargo existen reportes que consideran la falta de insulina como otro de los factores asociados y no únicamente los niveles de glucosa elevados (45). Así como los niveles de autoanticuerpos encontrados en la diabetes mellitus tipo 1 (52).

El tratamiento de los pacientes consiste en el control de los niveles de glucemia, medidas generales, diagnóstico oportuno y en ocasiones medicamentos paliativos con poca efectividad a los mecanismos de lesión (9,11,15,25,41). Por esto existen múltiples investigaciones que proponen otras opciones de tratamiento cuando las manifestaciones son severas, sin embargo no representan actualmente alternativas de elección (19,33,42,43,44).

El trabajo realizado en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de México, que incluyó 465 pacientes con diabetes encontró que 196 pacientes presentan neuropatía diabética, el cual tiene como sesgo ser pacientes que requieren internamiento hospitalario, encontramos incidencias elevadas tanto en grupos de edad, como en tiempo de evolución. Un valor a considerarse significativo es la afección por sexo, que hace más frecuente la entidad en mujeres, que en hombres hasta en un 60%, tanto de diabetes como de neuropatía diabética, que requiere hospitalización. Los pacientes debutantes, en su mayoría diabéticos tipo

1 tienen en un 23% manifestaciones de neuropatía. Las manifestaciones clínicas de neuropatía autonómica son también muy elevadas con 21%, sin documentarse impotencia, la cual posiblemente eleve esta estimación. El tipo de neuropatía que predominó fue neuropatía distal caracterizado en su mayoría como disminución de la sensibilidad (posiblemente esta sea la causa por la que es menos diagnosticada), sin embargo esta es la causa de lesiones e infecciones que sean responsables de amputaciones, discapacidades o lesiones permanentes y en las etapas más avanzadas las causas directas de muerte.

Debe hacerse notar que esta entidad es subdiagnosticada y tratada incompletamente, observación que no fue motivo del estudio, pero que se evidenció la dificultad para recopilar la información. Consideramos la utilidad del estudio para evaluar el diagnóstico adecuado y la incidencia de la enfermedad en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de México.

Es posible que la enfermedad tenga características propias en la población mexicana, por las diferencias que existen con otras poblaciones, desde el punto de vista racial, el comportamiento observado en sexo, la forma de presentación y las características propias de alimentación.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, O'Brien P, Service F. Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 1985; 108: 861-880.
- (2) Dyck PJ, Karnes J, O'Brien P, Swanson C. Neuropathy Symptom Profile in health, motor neuron disease, diabetic neuropathy, and amyloidosis. *Neurology* 1986; 36: 1300-1308.
- (3) American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Report and recommendation of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy (Consensus Statement). *Diabetes* 1988; 37: 1000-1004.
- (4) Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle & nerve* 1988; 11: 21-32.
- (5) Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PJ, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1281-1289.
- (6) Greene DA, Sima AAF, Pfeifer MA, Albers JW. Diabetic neuropathy. *Ann Rev Med* 1990; 41: 303.
- (7) Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, Pyörälä K. Prevalence of neuropathy in NIDDM and nondiabetic control subjects. *Diabetes* 1989; 38: 1307.
- (8) Pirart J. Diabetes mellitus and its complications: a retrospective study of 4:400 patient observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 4: 168.
- (9) Palumbo PJ, Elveback LR, Whisnant JP. Neurologic complications of diabetes mellitus, transient ischemic attack, stroke and peripheral neuropathy. *Adv Neurol* 1978; 19: 593
- (10) Grupo Nacional de Consenso en Diabetes. Consenso sobre neuropatía diabética. México: Fundación Mexicana para la Salud; 1996.
- (11) Drybaert T, Benn J, Christiansen JS, Hilsted J, Neurup J. Prevalence of autonomic neuropathy measured by simple bedside tests. *Diabetologia* 1981; 20: 190.
- (12) The DCCT Research Group. Factors in Development of Neuropathy Baseline Analysis of neuropathy in Feasibility Phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes* 1988; 37: 476-481.
- (13) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1198.
- (14) The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 561-568.
- (15) Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995; 45: 1115-1121.
- (16) Pfeifer MA, Schumer MP. Perspectives in Diabetes Clinical Trials of Diabetic Neuropathy: Past, Present, and Future. *Diabetes* 1995; 44: 1355-1361.
- (17) Albers JW, Brown MB, Sima AF, Greene DA, for The Tolrestat Study Group for

# ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

- the Early Diabetes Intervention Trial. Nerve conduction measures in mild diabetes neuropathy in the Early Diabetes Intervention Trial: The effects of age, sex, type of diabetes, disease duration, and anthropometric factors. *Neurology* 1996; 46: 85-91.
- (18) Fedele D, Comi G, Concelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, Greene DA, Negrin P, Santeusario F. The Italian Diabetic Neuropathy Committee; A Multicenter Study on the Prevalence of Diabetic Neuropathy in Italy. *Diabetes Care* 1997; 20: 836-842.
- (19) Young MJ, Bolton AJ, Macleod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicenter study of the prevalence of Diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150-154.
- (20) Vinik AI, Suwanwalaikorn S, Stanberry KB, Holland MT, McNitt PM, Colen LE. Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle & Nerve* 1995; 18: 574-584.
- (21) Bays HE, Pfeifer MA. Peripheral diabetic neuropathy. *Med Clin North Am* 1988; 72: 1439.
- (22) Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF. Sorbitol, phosphonositides and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *New Eng J Med* 1987; 316: 599.
- (23) Grenne DA, Lattimer SA, Sima AAF. Pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 201.
- (24) Greene DA, Sima AF, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. Complications: Neuropathy, Pathogenetic Considerations. *Diabetes Care* 1992; 15: 1902-1924.
- (25) Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Liuzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic Neuropathies. *Diabetes Care* 1992; 15: 1926-1975.
- (26) Dyck PJ, Lais A, Karnes JL, O'Brien P, Rizza R. Fiber loss is primary and multifocal in sural nerves in diabetic polyneuropathy. *Ann Neurol* 1986; 19: 425.
- (27) Sima AAF, Nathaniel V, Bril V, McEwen TA, Greene DA. Histopathological heterogeneity of neuropathy in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes, and demonstration of axo-glial dysjunction in human diabetic neuropathy. *J Clin Invest* 1988; 81: 319.
- (28) Thomas PK. Classification, Differential Diagnosis, and Staging of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes* 1997; 46, suppl 2: s854-857.
- (29) Albers JW, Brown MB, Sima AF, Greene DA. Frequency of median mononeuropathy in the early diabetes intervention trial. *Muscle & Nerve* 1996; 19: 140-146.
- (30) Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of pain measure specific to neuropathic pain: The neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997; 48: 332-337.
- (31) Boulton AJM. The diabetic foot. *Med Clin North Am* 1988; 72: 513.
- (32) Jeyarajah R, Samarawckrama P, Jameel MW. Autonomic function apparently healthy volunteers. *J Chron Dis* 1968; 39: 479.
- (33) Archer AG, Roberts VC, Watkins PJ. Blood flow patterns in painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1984; 27 : 563.

- (34) Clarke BF, Ewing DJ, Campbell IW. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1979; 17: 195.
- (35) Pecoraro RE, Reimber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation, basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13: 513.
- (36) Bril V, Kojic J, Ngo M, Clark K. Comparison of a Neurothesiometer and Vibratron in Measuring Vibration Perception Thresholds and Relationship to Nerve Conduction studies. *Diabetes Care* 1997; 20: 1360-1362.
- (37) McCulloch DK, Campbell IW, Prescott RJ, Clarke BF. Effect of alcohol intake on symptomatic peripheral neuropathy in diabetic men. *Diabetes Care* 1980; 3: 245.
- (38) Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 1985; 34 (suppl 3): 74-79.
- (39) Dahl-Jorgesen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy: the Oslo study. *Br Med J* 1986; 293: 1195-1199.
- (40) Reichard P, Benht-Yngve N, Rossenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304-309.
- (41) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, ed. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- (42) Tsai SC, Bumakis TG. Aldose reductase inhibitors: an update. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 751-754.
- (43) Kirchain W, Rendell M. Aldose reductase inhibitors. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 326.
- (44) Masson EA, Boulton AJM. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic neuropathy. *Drugs* 1990; 39: 190.
- (45) Boulton AJM, Levin S, Comstock J. Multicentre trial of the aldose reductase inhibitor, tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1990; 33: 431-437.
- (46) Van Gerven J, Lemkes H, Van Kijk J. Long-term effects of tolrestat in symptomatic diabetic sensory polyneuropathy. *J Diabetes Complications* 1992; 6: 45-48.
- (47) Macleod AF, Boulton AJM, Owens DR, van Rooy P, van Gerven JMA, Macrury S. A multicentre trial of aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab* 1992; 18: 14-20.
- (48) Giugliano D, Marfella R, Quattrap A, DeRosa N, Salvatore T, Cozzolino D, Ceriello A, Torella R. Tolrestat for mild diabetic neuropathy. A 52-week, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 118: 7.
- (49) Santiago JV, Sönksen PH, Boulton AJM, Macleod A, Beg M, Bockenek W. Withdrawal of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with diabetic

- neuropathy: effect on nerve function. *J Diabetes Complication* 1993; 7: 170-178.
- (50) Watkins PJ. Pain and diabetic neuropathy. *Brit Med J* 1984; 288: 168.
- (51) Vinid AI. Management of painful syndromes in diabetes mellitus. *Clinical Diabetes* 1991; 9: 57.
- (52) The Capsaicin Study Group. The effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 159-166.
- (53) The Capsaicin Study Group. Treatment of diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2225-2229.
- (54) Tandam R, Lewis GA, Krusinski PB, Badger GB, Fries TJ. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 8-14.
- (55) Zhang WY, Li-Wan-Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 517-522.
- (56) Levy DM, Abraham RR. Topical capsaicin in the treatment of painful diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1991; 324: 776-777.
- (57) Rumsfeld JA, West DP. Topical capsaicin in dermatologic and peripheral pain disorders DICP. *Ann Pharmacother* 1991; 25: 381-387.
- (58) Zeigler D, Lynch SA, Muir J, Benjamin J, Max MB. Transdermal clonidine versus placebo in painful diabetic neuropathy. *Pain* 1992; 48: 402-408.
- (59) Kastrup J, Petersen P, Dejgaard A, Angelo HR, Hilsted J. Intravenous lidocaine infusion—a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy?. *Pain* 1987; 28: 69-75.
- (60) Dejgaard A, Petersen P, Kastrup J. Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988; 1: 9-11.
- (61) Stracke H, Meyer UE, Schumacher HE, Federlin K. Meciletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1550-1555.
- (62) Heimans JJ, Drukarch B, Matthaai I, Ijft GA, Bertelsmann FW, Strijers RI. Cyclandelate in diabetic neuropathy. A double-blind placebo-controlled, randomized, cross-over study. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 483-486.
- (63) Cohen KL, Lucibello FE, Chomiak M. Lack of effect of clonidine and pentoxifyline in short-term therapy of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1990; 13: 1074-1077.
- (64) Rull JA, Quibrera R, González-Millán H, Castañeda OL. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine: Double blind crossover trial. *Diabetologia* 1989; 5: 215-218.
- (65) Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-596.
- (66) Sindrup SH, Gram LF, Skjold T, Grodum E, Broesen K, Beck-Nielsen H. Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. A double-blind cross-over study. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 683-691.
- (67) Sindrup SH, Ejlersen B, Froland A, Sindrup EH, Broesen K, Gram LF. Imipramine treatment in diabetic neuropathy: relief of subjective symptoms without changes in

- peripheral and autonomic nerve function. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 151-153.
- (68) Max MB, Kishore-kumar R, Schafer SC, Meister B, Gracely RH, Smoller B. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 1991; 45: 3-9.
- (69) Kvinesdal B, Molin J, Froland A, Gram IF. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *JAMA* 1984; 251: 1727-1730.
- (70) Gómez-Pérez FJ, Rull JA, Dies H, Rodríguez- Rivera JG, González-Barranco J, Lozano-Castañeda A. Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. A double-blind cross-over study. *Pain* 1985; 23: 395-400.
- (71) Watson CPN: Comment on the paper by Mitchell B, Max et al on "Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial". *Pain* 1991; 45: 1-2.
- (72) Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smollere B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-1256.
- (73) Sindrup SH, Gram LF, Skjold T, Freland A, Beck-Nielsen H. Concentration-response relationship in imipramine treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 509-515.
- (74) Sindrup SH, Bjerre U, Dejgarrde A, Brosen K, Aaes-Jorfensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 547-552.
- (75) Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, Eshoj, Morgensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135-144.
- (76) Sindrup SH, Tuxen C, Gram LF, Grodum E, Skjold T, Brosen K. The effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 15: 159-166.
- (77) Fanelli C, Pampanelli S, Lalli C, Del Sindaco P, Ciofetta M, Lepore M, Porcellati F, Bottini P, Di Vincenzo A, Brunetti P, Bolli GB. Long-Term Intensive Therapy of IDDM Patients With Clinically Over Autonomic Neuropathy Effects on Hypoglycemia Awareness and Counterregulation. *Diabetes* 1997; 46: 1172-1180.
- (78) Hoeldtke RD, Boden G. Epinephrine Secretion, Hypoglycemia Unawareness and Diabetic Autonomic Neuropathy. *Ann Intern Med* 1994; 120: 512-517
- (79) Jamal GA, Carmichael H. The effects of g-linoleic acid on human diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *Diabetic Med* 1990; 7: 319-323.
- (80) The g-Linoleic Acid Multicenter Trial Group. Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linoleic acid. *Diabetes Care* 1993; 16: 8-14.
- (81) Abraham RM, Abraham RR, Wynn V. A double-blind placebo controlled trial of mixed gangliosides in diabetic peripheral neuropathy. In: Ledeen RW, Yu RK, Rapport MM, Suzuki K eds. Ganglioside structure, function and biomedical potential. *Advances in experimental medicine and biology*. Vol. 174. New York: Plenum Press, 1984: 607-624.

- (82) Horowitz SH, Ganglioside (comassial) therapy in diabetic neuropathy. In: Ledden RW, Yu RK, Rapport MM, Suzuki K eds. Ganglioside structure, function and biomedical potential. Advances in experimental medicine and biology. Vol. 174. New York: Plenum Press, 1984: 593-600.
- (83) Liniger C, Pernet A, Moody JF, Assal JP. Effect of gangliosides on diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1989; 7: 251-258.
- (84) Narden A, Davison J, Harris L, Moore J, deFelice S. Treatment of painful diabetic polyneuropathy with mixed ganglioside. In: Ledden RW, Yu RK, Rapoport M, Suzuki K eds. Ganglioside structure, function and biomedical potential. Advances in experimental medicine and biology. Vol 174. New York: Plenum Press, 1984: 581-592.
- (85) Fedele D, Crepaldei G, Leontino B. Multicentre trial on gangliosides in diabetic peripheral neuropathy. In: Ledden RW, Yu RK, Rapoport M, Suzuki K eds. Ganglioside structure, function and biomedical potential. Advances in experimental medicine and biology. Vol 174. New York: Plenum Press, 1984: 601-606.
- (86) Hallett M, Flood T, Slater N, Dambrosia J. Trial of ganglioside therapy for diabetic neuropathy. *Muscle & Nerve* 1987; 10: 822-825.
- (87) Gallai B, Mazzotta G, Montesi S, Sarchielli P, Del Dallo. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. *Acta Neurol Scand* 1992; 286: 3-7.
- (88) Bravenboer WH, Hendrikse PH, Ocy FL, van Huffelen AC, Groenhout C, Gisper WH: Randomized double-blind placebo-controlled trial to evaluate the effect of the ACTH analogue, ORG 2766, in IDDM patients with neuropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 408-413.
- (89) Foster DW. *Diabetes Mellitus*, Volumen 2. 14a. ed. McGraw-Hill - Interamericana de España, 1998: 2341-2365
- (90) Cameron M, Akbari MD, Gary W, Gibbons MD, Geoffrey M, Haberhaw DPM, Frank W, LoGerfo MD, Aristidis V. The effect of arterial reconstruction on the natural history of diabetic neuropathy. *Arch Surg* 1997; 132: 148-152.
- (91) Ziegler D, Gries AF. Alfa-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1997; 42 ( suppl 2): s62-66.