

RESEÑA ANALÍTICA

Manejo de la neuropatía diabética

Julio César Fernández Travieso.

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 25 de mayo de 2006. Aceptado: 8 de diciembre de 2006.

Palabras clave: diabetes, neuropatía diabética, tratamiento.
Key words: diabetes, diabetic neuropathy, treatment.

RESUMEN. La diabetes mellitus es uno de los problemas de salud con mayor prevalencia en el mundo, cuya incidencia se espera crezca en las próximas décadas. La enfermedad causa una elevada morbilidad y mortalidad a través de las complicaciones micro y macrovasculares, entre las que se incluye a la neuropatía diabética, la cual es una complicación sintomática muy frecuente o común de la diabetes y abarca un grupo de síndromes clínicos con manifestaciones que involucran tanto a nervios periféricos, somáticos y autonómicos. Actualmente, se desconoce con exactitud la etiopatogenia de la neuropatía diabética. Resultados epidemiológicos, experimentales y clínicos apoyan el papel central de la hiperglucemia en la etiología de las diversas formas de neuropatía. No obstante, persisten dudas sobre cuál o cuáles son los mecanismos patogénicos a través de los cuales la hiperglucemia y el gran contenido en glucosa del nervio inducen el daño nervioso, el cual será predominantemente funcional y reversible en fases iniciales y estructural e irreversible en fases avanzadas. Las neuropatías se encuentran entre las alteraciones neurológicas más frecuentes y se caracterizan por la inflamación dolorosa y la destrucción del nervio y de las terminaciones nerviosas. En los pacientes con esta patología, se encuentran las concentraciones más elevadas de radicales libres acompañados de concentraciones reducidas de antioxidantes, por lo que el estrés oxidativo y los radicales libres pueden contribuir al desarrollo de la neuropatía. En el presente trabajo, se hace una revisión de aspectos relativos a la neuropatía diabética, su clasificación, causas, factores de riesgo y sintomatología, los principales indicadores para su diagnóstico y las estrategias terapéuticas para su tratamiento y prevención.

ABSTRACT. Diabetes mellitus is one of the health problems with more prevalence in the world, whose incidence is expected to grow in the next decades. The disease is responsible for high morbidity and mortality due to micro and macrovascular complications, including diabetic neuropathy, which is the most common symptomatic complication in diabetes. It includes a group of clinical syndromes with manifestations involving peripheral, somatic and autonomic nerves. At present, it is not known with exactitude the etiopathogeny of the diabetic neuropathy. Epidemiologic, experimental and clinical data support the role of hyperglucemia in the etiology of the diverse forms of neuropathy. There are still doubts about the pathogenical mechanism by which hyperglucemia and high glucose content in the nerve induces nervous damage, mainly functional and reversible in the initial phases but structural and irreversible in advanced ones. Neuropathies are considered among the most frequent neurological disorders. They are characterized by painful inflammation and destruction of the nervous and nervous terminations. In the individuals with this pathology the highest levels of free radicals are found, accompanied with reduced level of antioxidants, because the free radical and the oxidative stress contribute to the development of neuropathies. In this paper aspects related to diabetic neuropathy, its classification, causes, risk factors and symptomatology, the main indexes for diagnostic and the therapeutic strategy for its treatment and prevention are studied.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es uno de los problemas de salud con mayor prevalencia en el mundo, cuya incidencia se espera crezca en las próximas décadas.¹ La enfermedad causa una elevada morbilidad y mortalidad a través de las complicaciones micro y macrovasculares, incluyendo la neuropatía diabética (ND).² La ND se define por el conjunto de alteraciones morfológicas y funcionales del sistema nervioso periférico causado por la diabetes cuando no existen otras causas de neuropatía, incluye un grupo de síndromes clínicos con manifestaciones que involucran tanto a nervios periféricos, somáticos y autonómicos. Se estima que la prevalencia e incidencia de la ND clínicamente significativa es del 60 %, sin embargo, se pueden demostrar alteraciones electrofisiológicas en casi el 100 % de los diabéticos, aunque en muchos de estos pacientes la neuropatía es subclínica.

El síndrome neuropático más común en la ND es la polineuropatía simétrica distal, que se estima que afecta a 17 millones de personas. Esta polineuropatía es causante de una gran morbilidad entre los pacientes diabéticos. La ND ocurre más frecuentemente en diabéticos insulino dependientes (habitualmente tipo 1) y su prevalencia se incrementa con los años de padecimiento de la enfermedad.³

Existen evidencias de que la hiperglucemia crónica y las alteraciones metabólicas relacionadas intervienen en la patogenia de las anormalidades de la fibra nerviosa y en la microvasculatura que causan la neuropatía y por otro lado, tam-

bién existen evidencias de que el control estricto de la glicemia puede mejorar o prevenir la ND.^{4,5}

Desde el punto de vista patológico, la afectación a la fibra nerviosa se distingue por degeneración progresiva e impedimento regenerativo de las fibras nerviosas periféricas y pérdida progresiva y muerte de las fibras largas que inervan los segmentos distales de las extremidades. Estos cambios están vinculados con el deterioro de la función nerviosa con disfunción sensorial de las extremidades y dolor. La mayor prevalencia de neuropatía está relacionada con la diabetes de larga duración, pobre control de la concentración de glicemia, edad avanzada, nefropatía, hipertensión arterial, sexo masculino y estatura alta.⁶

La ND autonómica también es importante, se estima que el 50 % de los hombres diabéticos desarrolla impotencia después de 15 años de padecer la enfermedad y que en un 60 a 70 % de los pacientes con diabetes de más de 20 años de evolución se encuentran síntomas de alteración autonómica.

Se desconoce con exactitud la etiopatogenia de la neuropatía diabética. Datos epidemiológicos, experimentales y clínicos apoyan el papel central de la hiperglucemia en la etiología de las diversas formas de neuropatía.^{7,8} No obstante, persisten dudas sobre cuál o cuáles son los mecanismos patogénicos a través de los cuales la hiperglucemia y el elevado contenido en glucosa del nervio inducen el daño nervioso, el cual será predominantemente funcional y reversible en fases iniciales y estructural e irreversible en fases avanzadas, para lo cual han sido propuestos múltiples mecanismos:⁹

- Exceso de actividad de la vía del poliol, mediado por la acción de la aldolasa reductasa, causando un aumento del contenido de sorbitol del nervio y una disminución de mio-inositol, lo cual provoca una reducción de la actividad del diacilglicerol, de la proteinquinasa C y de la Na⁺, K⁺ ATPasa del nervio.
- Aumento de la glicación no enzimática de proteínas estructurales del nervio (mielina, tubulina, neurofilamentos), con modificación de su estructura y función y formación de productos de glucosilación avanzada.
- Alteración del metabolismo de los ácidos grasos esenciales, lo que ocasiona una menor formación de ácidos grasos poliinsaturados a nivel de la membrana neuronal.

- Cambios vasculares con hipoxia endoneural, debido a microangiopatía o a hiperactividad de la vía del poliol, alteración del metabolismo de los ácidos grasos esenciales y estrés oxidativo, los cuales actuarían modificando la disponibilidad del óxido nítrico y Pgl₂.

- Descenso en la síntesis o función de factores tróficos o de crecimiento nervioso, como el factor de crecimiento neuronal, lo cual ocasionaría alteraciones en el transporte intra-axonal anterógrado de proteínas estructurales imprescindibles para la supervivencia del axón distal.

- Fenómenos autoinmunes inducidos o no por la hiperglucemia.

- Estrés oxidativo por aumento en la producción de radicales libres y una disminución de la actividad antioxidante. Esto es debido a un aumento en la autooxidación de glucosa, a la glucación proteica, a hipoxia por micro y macroangiopatía y a la utilización de NADPH con menor formación de glutatión reducido por la hiperactividad de la vía del poliol.

El daño causado por los radicales libres está incrementado significativamente en pacientes con diabetes tipo 1, pero aún más en pacientes con diabetes tipo 2. La asociación entre los radicales libres y la diabetes está determinado por los resultados que muestran que el daño causado por los radicales de oxígeno está incrementado significativamente en estos pacientes, así como por la presencia de anormalidades en sus respectivas defensas antioxidantes y que en los pacientes diabéticos ocurren diferentes reacciones oxidativas, dentro de las que se encuentran la peroxidación de lípidos, el daño al ADN por el ataque de los radicales hidroxilo y la alteración estructural de diversas proteínas.¹⁰

A pesar de que existen evidencias del aumento del estrés oxidativo en la diabetes, no se conoce con certeza en qué grado la hiperglucemia debilita las defensas antioxidantes o contribuye a la generación de radicales de oxígeno y si los sujetos con defensas antioxidantes débiles están propensos a desarrollar diabetes. La hiperglucemia daña los sistemas antioxidantes permitiendo que los radicales libres dañen otras moléculas, incluso proteínas estructurales.

Tanto la glucosa como sus productos de glicosilación son reductores que generan radicales de oxígeno en presencia de hierro o cobre, por lo

tanto, por medio de esta vía los radicales libres son en gran parte responsables del daño oxidativo.¹⁰

La inhibición de la acumulación de radicales superóxido, como la euglucemia repara el desequilibrio metabólico y vascular y bloquea el inicio y progresión de las complicaciones. En el estado diabético, la excesiva acumulación de radical superóxido y el resultante incremento en la actividad de la vía de los polioles, la acumulación de AGEs, la actividad de la PKC y el flujo de hexosamina desencadenan un sistema de disfunción celular progresivo. En los nervios, esta confluencia de trastornos metabólicos y vasculares conducen a daño en la función neuronal y a la pérdida de soporte neurotrófico y a largo plazo, puede mediar apoptosis de las neuronas, así como de las células de Schwann y las gliales.¹¹

Es necesario tener en cuenta que en el daño nervioso de la ND están involucrados varios mecanismos y no un mecanismo patogénico y que su contribución relativa podría ser variable, incluso para una misma forma de neuropatía.

CLASIFICACIÓN DE LA ND

No existe una clasificación unánimemente aceptada de ND. Las más utilizadas son las basadas en la forma de presentación clínica, pero hay que tener en cuenta a la hora de abordar cualquier clasificación que la ND es heterogénea desde el punto de vista patogénico, de presentación clínica y curso clínico y que existen cuadros mixtos, así como diversas formas de neuropatía que pueden presentarse en un mismo paciente.^{12,13} Algunos autores prefieren clasificarla como polineuropatía simétrica, neuropatía asimétrica y combinaciones,¹⁴ mientras que otros clasifican la ND en focal y difusa (Tabla 1).¹⁵

CAUSAS, FACTORES DE RIESGO Y SINTOMATOLOGÍA

Aunque las causas exactas de la ND son desconocidas, varios factores como los que se refieren a continuación, pueden contribuir al desarrollo de este desorden.¹⁶

Hiperglicemia. En los pacientes con diabetes descompensada, la sangre es muy espesa lo que produce destrucción de la pared de los vasos sanguíneos que irrigan los nervios periféricos, lo que da lugar a una disminución en el flujo sanguíneo, produciéndose hipoxia endoneural.

Predisposición genética. El paciente con diabetes se encuentra ge-

néticamente predispuesto a presentarla.

Edad avanzada. A mayor edad mayor es el riesgo de presentar diabetes y por ende neuropatía.

Daño estructural y funcional de los microvasos endoneurales. Es una consecuencia del elevado contenido de glucosa en sangre, estos daños producen cambios en la fibra nerviosa, inducido por isquemia o por hipoxia.

Sistema inmunitario. Existen evidencias de la existencia de anticuerpos contra lipoproteínas de baja densidad (LDL) glicociladas en diabéticos, también se ha evidenciado la presencia de infiltrados inflamatorios adyacentes a los nervios y ganglios autónomos y un aumento en el número de linfocitos T activados.

Alteraciones metabólicas. Relacionada con la acumulación de sorbitol y fructosa en las células nerviosas, lo que produce edematización y disfunción celular, ya sea por efecto tóxico directo o por efecto osmótico.

No se pueden descartar otros factores como la modulación en la producción de enzimas, la activación del sistema del complemento, la acumulación de proteínas con afinidad por metales pesados (cobre y hierro) y la disminución de los factores neurotróficos. No obstante, a que la ND es una enfermedad de naturaleza multifactorial, la hiperglicemia constituye el principal factor de riesgo.

En cuanto a la sintomatología, esta depende del tipo de ND. Puede afectar tanto la división somática (sensitiva, motora) o la autonómica, si bien, ambas entidades pueden desarrollarse frecuentemente de forma conjunta (polineuropatía diabética).¹⁷

Los pacientes que presentan neuropatía de predominio sensitivo pueden experimentar dolor (percep-

tible como una sensación de hormigueo, calambres, entumecimiento, pinchazos, ardor o quemazón), aunque lo más frecuente es la pérdida de sensibilidad o disminución del sentido del tacto. La disminución de la sensibilidad ocurre con mayor frecuencia en piernas y pies y con menor frecuencia en brazos y manos.

La neuropatía con afectación del control del movimiento y la función muscular (motora) se presenta de forma infrecuente, los síntomas consisten en una reducción de la función muscular, manifestada por debilidad en brazos, piernas y en algunas ocasiones, el trastorno da lugar a alteraciones en la forma de caminar y mal alineamiento de las articulaciones.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la ND autonómica se pueden encontrar: alteraciones génito-urinarias (vejiga neurógena, impotencia, eyaculación retrógrada, lubricación vaginal defectuosa, pérdida sensibilidad testicular), alteraciones sudorales (anhidrosis, hiperhidrosis, sudor gustatorio), alteraciones metabólicas (falta de respuesta a hipoglucemia, fallo autonómico), alteraciones del tracto gastrointestinal (disfunción esofágica, gastroparesia, estreñimiento, diarrea e incontinencia fetal, hipotonía vesicular), alteraciones respiratorias (parada respiratoria, respuesta ventilatoria irregular, apnea nocturna), alteraciones cardiovasculares (taquicardia, intolerancia al ejercicio, al calor, hipotensión ortostática).

INDICADORES Y VARIABLES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

La historia clínica da información sobre las características clínicas y antecedentes, la edad de aparición de los síntomas y la distribución de ellos, el curso de la enfermedad, medicaciones concomitantes, lo cual

orientará en la clasificación de la ND y a su vez, permite realizar una selección ordenada y específica de los estudios de diagnóstico.^{18,19} No existe una única prueba o método diagnóstico. Los posibles métodos de diagnóstico se podrían clasificar en cuatro grandes grupos: evaluación clínica, estudios electrofisiológicos, pruebas neurológicas cuantitativas y estudio histológico.

La evaluación clínica permite clasificar y cuantificar la ND y realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías. Establece la existencia o ausencia de manifestaciones clínicas (no distingue las formas subclínicas) y su progresión, permite excluir causas de neuropatía distintas a la diabetes (causas genéticas metabólicas, tóxicas, infecciosas, inflamatorias, inmunológicas, neoplásicas o vasculares) y distinguir el tipo de neuropatía diabética de la que se trata. Se recomienda para la evaluación de síntomas y signos clínicos cuestionarios validados como el Neuropathy Symptom Score, Neuropathy Symptoms and Change Questionnaire, Neuropathy Impairment Score; Escala de Puntuación de Boulton, esta última de fácil puesta en práctica.^{20,21}

En cuanto al examen físico, este debe contemplar inspección, palpación, examen de los reflejos y medición de la fuerza muscular.²²⁻²⁴ La inspección permite valorar la presencia de atrofia muscular así como la existencia de fasciculaciones espontáneas, mientras la palpación permite valorar la existencia de hipertrofia de troncos nerviosos especialmente evidentes a nivel del peroné y en zona lateral del cuello.

También se deben palpar los músculos, que en caso de desneriación pierden su turgencia habitual. La exploración de los reflejos osteotendinosos es de gran importancia en la evaluación neuro-

Tabla 1. Clasificación de la neuropatía diabética.¹³

Simétrica	
Polineuropatía sensitiva primaria	Puede afectar fibras pequeñas, largas o mixtas, a menudo dolorosas.
Neuropatía autonómica.	
Neuropatía motora proximal de evolución crónica.	A menudo dolorosa, estable, recuperación parcial o completa.
Asimétrica	
Neuropatía motora proximal de evolución rápida.	A menudo dolorosa, estable, recuperación parcial o completa.
Mononeuropatía craneal.	Estable, recuperación parcial o completa.
Neuropatía troncal.	A menudo dolorosa, estable, recuperación parcial o completa.
Neuropatía de atrapamiento de las extremidades.	

muscular. La percusión muscular directa produce una pequeña contractura del músculo normal, que inmediatamente se relaja y no llega a mover la articulación. Por su parte, la medición de la fuerza es de suma importancia porque permite comparar diferentes enfermos y a su vez, evaluar la evolución de cada uno de ellos de forma objetiva.

Existen varios sistemas de medición de la fuerza, siendo uno de los más útiles en la práctica clínica el propuesto por el Medical Research Council, que debe explorarse por grupos musculares (flexión de la cabeza, elevación de los hombros, abducción de cada brazo, etc.) a través de un sistema de puntaje de 0 a 5.²³

En el diagnóstico de estos pacientes es esencial la realización de estudios de conducción nerviosa y electromiografía (EMG) que permitan corroborar la impresión diagnóstica y dar información sobre la gravedad del daño nervioso y valorar el grado del daño axonal y de la mielina, la afectación de la mielina se manifiesta por una reducción de la velocidad de conducción nerviosa y el daño axonal por la amplitud de las respuestas. La EMG informa sobre el grado de denervación muscular y sobre la reinervación que se caracteriza por la presencia de potenciales polifásicos de alto voltaje y duración prolongada.²⁵

Para evaluar posible asociación a enfermedades metabólicas, trastornos inmunológicos, infecciones, estados carenciales e intoxicaciones se deben realizar pruebas hematológicas, de química sanguínea y pruebas serológicas de anticuerpos específicos.²⁶⁻²⁸

Las diversas pruebas de imagen serán de utilidad para localizar zonas de atrapamiento o compresión y para descartar la asociación a neoplasias o la presencia de adenopatías.²⁹

En cuanto a la realización de biopsias de nervio-músculo, así como estudios imagenológicos o inmunológicos del líquido cefaloraquídeo, estos se llevarán a cabo de manera excepcional, ya que estos procedimientos no son requeridos para el diagnóstico de más del 95 % de los pacientes diabéticos con neuropatías.

La biopsia del nervio combinada con la biopsia del músculo es reservada para aquellos pacientes en los que es difícil establecer si el proceso es axonal o desmielinizante, también es útil en pacientes con síntomas que sugieren compromiso de peque-

ñas fibras, en las cuales la EMG no es capaz de evaluarlas efectivamente, mientras que el líquido cefaloraquídeo deberá ser estudiado en los casos en que se sospeche una implicación poliradicular.³⁰

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

Los objetivos del tratamiento son:

- Estricto control de la glucosa para evitar el progreso de la enfermedad.
- Reducción y control de los síntomas de la enfermedad.

En cuanto a su prevención, se plantea que el control estricto de las concentraciones séricas de glucosa previene el desarrollo de la neuropatía en los diabéticos y disminuye la gravedad de los síntomas. Otras medidas preventivas a tener en cuenta son el control de otros posibles factores de riesgo como el alcoholismo, el tabaquismo, la hipertensión y la dislipidemia.^{31,32}

La optimización del control metabólico, ya sea con antidiabéticos orales o con insulina, se ha mostrado eficaz en la mejoría del dolor neuropático. Este efecto está relacionado con el hecho de que la hiperglicemia, interfiriendo a los receptores opioides, disminuye la tolerancia al dolor. Incluso en aquellos casos en los que la neuropatía está precipitada por la mejoría del control glicémico, no es una indicación para relajar el tratamiento, debiéndose tratar de evitar oscilaciones bruscas de la glicemia.³³

TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA EL ALIVIO DEL DOLOR NEURÓPÁTICO

El problema que mejor se puede abordar desde el punto de vista farmacológico es el de las molestias sensitivas y concretamente, el dolor neuropático, uno de los aspectos de la enfermedad que más preocupa a los pacientes. La heterogeneidad de mecanismos potencialmente responsables de las molestias sensitivas puede explicar porqué hay pacientes que responden a unos fármacos y no a otros. Esto implica una búsqueda cuidadosa y una correcta e individualizada adecuación de la dosis, con incrementos graduales de ella, para evitar o hacer mínimos los efectos adversos.^{19,22,24,34}

Anticonvulsivos

Es el grupo de fármacos probablemente más utilizado actualmente, especialmente desde la introduc-

ción de nuevas familias con pocos efectos adversos. Entre ellos está la gabapentina, fármaco gabaérgico de acción diferente a otros agonistas GABA, al no actuar directamente sobre los receptores, tiene muy buena actividad terapéutica en pacientes con neuropatías dolorosas como la diabetes y la neuralgia. La dosis recomendada es entre 300 y 3 600 mg/d, por su escasa ligación a proteínas no interactúa con otros medicamentos y es bien tolerado en ancianos.³⁵ La carbamazepina es otro fármaco que se ha utilizado mucho y ha demostrado su eficacia, es útil en el dolor neuropático de cualquier etiología, altera el paso del sodio y del potasio a través de la neurona, disminuyendo la conducción nerviosa. Se emplea a dosis desde 200 mg/d hasta otras utilizadas en trastornos convulsivos. Como efectos adversos han sido descritos somnolencia, vértigo y visión borrosa y requiere de controles hematológicos y de la función hepática.

Por otra parte, la fenitoína también fue bastante utilizada en el pasado y demostró efectos terapéuticos en el alivio del dolor neuropático, sin embargo, este fármaco inhibe la secreción de insulina y puede precipitar un coma diabético hiperosmolar; suele producir mayores efectos adversos como náuseas, sedación, ataxia, hipotensión y trastornos de la conducción aurículo-ventricular y produce hiperplasia gingival e hipertricosis.

Antidepresivos tricíclicos

Es otro grupo de fármacos muy utilizado. Hay autores que piensan que siguen siendo los fármacos de primera elección. Estos medicamentos (amitriptilina, nortriptilina, venlafaxina) actúan reduciendo neurotransmisores que se asocian al dolor y la angustia, alteran la percepción al dolor; ya que producen una inhibición de la transmisión central de impulsos nociceptivos.⁹ La amitriptilina reduce el dolor en pacientes con ND dolorosa u otros síndromes neuropáticos, para lo cual, se recomiendan dosis entre 10 y 150 mg/d.

Entre los efectos adversos se pueden encontrar, sedación, retención urinaria, hipotensión ortostática, eyaculación retardada, anorgasmia y disfunción eréctil, puede producir alteraciones en la conducción miocárdica. Por otra parte, la venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina es utilizado en las neuropatías dolorosas, se

inicia a dosis de 25 mg con aumentos graduales hasta 75 mg/12 h, el efecto adverso más frecuente son las náuseas, especialmente en ancianos.³⁶

Capsaicina tóxica

Estimula selectivamente las fibras aferentes C de las neuronas no mielinizadas. Su aplicación tóxica repetida agota de manera reversible los depósitos de sustancia P y de otros neurotransmisores en las terminaciones nerviosas sensoriales, lo cual reduce o elimina la transmisión dolorosa de los nervios periféricos a los centros nerviosos.³⁷

Antiarrítmicos

Los antiarrítmicos con efecto anestésico local (lidocaína, mexiletina) podrían ser considerados fármacos de tercera línea. Actúan bloqueando los canales de sodio, reduciendo las descargas neurogénicas espontáneas. Administrados por vía intravenosa suelen tener un efecto de pocas horas de duración. La lidocaína puede ser aplicada en forma de parches o de gel anestésico directamente sobre la piel. Produce un efecto entumecedor, es seguro y eficaz en pacientes con neuropatía dolorosa, mientras que la mexiletina puede administrarse por vía oral a dosis de 150 a 200 mg/d, mejora el dolor, las disestesias y parestesias y debe evitarse en caso de antecedentes de enfermedad cardíaca, especialmente, si cursa con trastornos de la conducción.^{22,24}

Inhibidores de la aldosa reductasa

Estos fármacos, aunque no se utilizan específicamente para tratar el dolor, tienen la propiedad de mejorar las lesiones neuropatológicas, reducir el contenido de sorbitol y aumentar el porcentaje de fibras mielínicas regeneradas en pacientes con polineuropatía periférica simétrica. También mejoran la conducción nerviosa, la percepción sensorial y la fuerza muscular y alivian el dolor. La dosis recomendada de sorbinil es de 250 mg/d, mientras que el tolrestat se emplea a dosis de 50, 100 ó 200 mg/d y su efecto parece más notable en casos de neuropatía periférica sintomática.³⁸

Ácido alfa-lipoico

La capacidad de los antioxidantes para revertir las complicaciones diabéticas es cada vez más reconocida. El ácido alfa-lipoico, secuestrador de radicales libres, mejora el flujo

sanguíneo a nivel neural, reduce el estrés oxidativo y mejora la conducción nerviosa a nivel distal en la ND experimental. Es considerado como el antioxidante universal, es liposoluble e hidrosoluble, por lo que puede actuar en cualquier parte del organismo.

Este compuesto actúa como coenzima de muchas reacciones del organismo y además de tener sus propias acciones antioxidantes, es capaz de regenerar a las vitaminas C y E de sus formas oxidativas. Es protector del sistema nervioso y está relacionado con la regeneración nerviosa, así como está considerado como un estimulante del sistema inmune, ayuda al organismo a eliminar toxinas, mejora el flujo sanguíneo en los tejidos nerviosos, la utilización de la glucosa en el cerebro y la función de los ganglios basales (involucrados en la postura y la coordinación). Se ha utilizado como ingrediente activo de suplementos dietéticos por su efecto antioxidante, hipoglucemiante y energizante, y algunos estudios han demostrado que es capaz de reducir el dolor, entumecimiento de extremidades, sensación de quemazón, irritación, enrojecimiento, debilidad y calambres producidos por la ND.³⁹⁻⁴⁴

Ácido gammalinolénico

Este ácido graso es precursor de las prostaglandinas. En vista de que los pacientes diabéticos tienen deficiencia de convertir el ácido linolénico de la dieta en ácido gammalinolénico y posteriormente en ácido dihomogammalinolénico y ácido araquidónico (dos constituyentes de los fosfolípidos de las membranas neuronales), se ha utilizado este ácido por vía oral en dosis de 480 mg/d, con la obtención de cierta mejoría de la sintomatología en algunos estudios neurológicos.⁴⁵

L-acetilcarnitina

En pacientes diabéticos se encuentran las concentraciones de L-carnitina disminuidas, por lo que el tratamiento con L-acetilcarnitina produce normalización de sus niveles, disminución de la actividad de el poliol y mejoría de las alteraciones electrofisiológicas.⁴⁶

Factores de crecimiento

Los factores neurotróficos naturales, como el factor de crecimiento neuronal, influyen tanto en el desarrollo y crecimiento de las neuronas sensoriales y autonómicas como en el mantenimiento de estas neuronas

y en sus procesos axonales en la vida adulta y durante la regeneración.⁴⁷ Su administración a pacientes con polineuropatía diabética mejora la sintomatología y los resultados de las pruebas sensitivo cuantitativas.⁴⁸

No obstante, aunque existen estudios clínicos terminados y en curso en pacientes con factores de crecimiento, no es un hecho aceptado que constituye un tratamiento efectivo hasta el momento, por lo tanto, se necesitan estudios ulteriores que avalen su uso.

Medicamentos no narcóticos para el alivio del dolor (aspirina, acetaminofen, ibuprofeno, naproxeno)

Estos medicamentos son bastante efectivos para controlar el dolor leve, aunque los antiinflamatorios no esteroideos pueden exacerbar los síntomas de la neuropatía autonómica y precipitar insuficiencia renal.²⁴

Medicamentos narcóticos para el alivio del dolor (morfina, codeína, meperidina, metadona)

Se emplean cuando los síntomas de la neuropatía resultan demasiado elevados y no mejoran con los medicamentos antes mencionados. No obstante, a pesar de resultar bastante seguros para el alivio del dolor a corto plazo, si se usan en forma prolongada pueden causar adicción, alteraciones cognitivas, náuseas, vómitos y somnolencia. Para el dolor moderado, se recomienda la morfina, codeína y meperidina, mientras que para el dolor intenso se recomienda la morfina de liberación sostenida, metadona y los parches de fentanyl. Al principio, se debe comenzar con dosis bajas y luego aumentarlas hasta que el dolor se vuelva más manejable, sin eventos adversos adicionales.¹⁹

Medicamentos para el manejo de la neuropatía autonómica

El tratamiento de la neuropatía autonómica irá destinado al control de los síntomas cuando existan. En caso de gastroparesia el cisapride 10 mg es de primera elección, el sildenafil a dosis de 25 a 100 mg parece aportar buenos resultados en casos de disfunción sexual, aunque debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular o cardíaca por su interacción con los nitratos. Se deben establecer medidas antigraedad asociadas o no a fludrocortisona en hipotensión ortostática, utilizar loperamida o codeína en casos de diarrea y sondaje urinario si existe retención urinaria.⁴⁹

Terapias complementarias

La fisioterapia al igual que otras intervenciones ortopédicas pueden ser recomendables para fomentar la capacidad de cuidar de sí mismo y tener independencia. El ejercicio físico (nadar, caminar) y el reentrenamiento se pueden utilizar para aumentar la fuerza y el control muscular, mientras que el uso de aparatos ortopédicos y férulas pueden mejorar la movilidad o la capacidad para utilizar una extremidad afectada.²⁴

La seguridad es una consideración importante para los individuos que sufren neuropatía, ya que la falta de control muscular o la disminución de la sensibilidad aumentan el riesgo de caídas u otras lesiones, por lo tanto se deben establecer medidas de seguridad para los individuos que experimentan dificultad de movimiento, entre ellas, el uso de barandas y la eliminación de obstáculos, mientras que en los casos que presenten dificultad con la sensibilidad se deben establecer medidas de seguridad que incluyan una iluminación adecuada, verificar temperatura del agua antes de bañarse, usar calzado que protejan los pies. Los individuos con neuropatías son propensos a sufrir nuevas lesiones del nervio en los puntos de presión (rodillas, codos), por lo tanto, deben evitar la presión prolongada en estas áreas como la que se ejerce al apoyarse sobre los codos, al cruzar las piernas o al adoptar posturas similares. Por otra parte, pueden emplearse otras terapias alternativas como la acupuntura (debe tenerse cuidado en los casos con extremidades con sensibilidad disminuida por el riesgo que se produzcan ulceraciones) y el empleo de suplementos con propiedades antioxidantes, sobre todo, aquellos que contienen mezclas de diversos antioxidantes, los cuales con frecuencia restablecen el equilibrio nutricional, neutralizan a los radicales libres y eliminan la afección.

Estudios epidemiológicos sustentan la utilidad del consumo en la dieta de suplementos con acción antioxidante, al demostrar su impacto positivo en la prevención de determinados procesos fisiopatológicos resultantes del deterioro de las funciones vitales que tiene lugar con el paso del tiempo.⁵⁰⁻⁵² Sin embargo, otros estudios en los que se ha evaluado el efecto de vitaminas antioxidantes (Vit-E y Vit-C) han revelado que a pesar de que la suplementación las incrementa en el organis-

mo, no induce ningún beneficio sobre la prevención de los eventos clínicos analizados, como eventos coronarios, vasculares, no vasculares, indicadores de morbi-mortalidad, negando según los principios de la medicina basada en las evidencias el valor preventivo de estas vitaminas sobre los eventos analizados y reflexionado sobre el alcance de la extrapolación de la teoría de los radicales libres y su papel fisiopatológico.⁵³ No obstante, las vitaminas en su conjunto presentan propiedades antioxidantes, por lo que cuando se está en presencia de carencias vitamínicas se afecta tanto el sistema nervioso central como los nervios periféricos,⁵⁴⁻⁵⁷ por lo que se hace necesario a través de la dieta mantener un equilibrio óptimo de antioxidantes que contrarreste la producción de radicales libres y de esta forma, reduzca el riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas.^{58,59}

Además, se hace necesario la incorporación al organismo de ciertos oligoelementos como el cobre, hierro, cinc, selenio y magnesio, pues forman parte del núcleo activo de las enzimas antioxidantes. El selenio, el cinc y el cobre forman parte de funciones bioquímicas importantes en la preservación de la estructura y función de los tejidos del sistema nervioso.

El selenio es el constituyente esencial de la enzima glutatión peroxidasa selenio dependiente, que se encarga de la eliminación de radicales libres.⁶⁰ El cinc también ejerce acción antioxidante protegiendo los grupos sulfhidrilos frente al daño oxidativo y su deficiencia incrementa los radicales libres, con afectación en la estructura y función de las membranas, mientras que el cobre, junto con el cinc forman parte de la enzima superóxido dismutasa cinc-cobre dependiente, la cual participa en mecanismos de defensa antioxidante mediante la conversión del radical superóxido a peróxido de hidrógeno, compuesto inactivado por la glutatión peroxidasa selenio dependiente.⁶¹

CONCLUSIONES

Actualmente, muchas investigaciones están tratando de encontrar nuevas estrategias para el tratamiento de la neuropatía diabética, a pesar de que el control estricto de las concentraciones séricas de glucosa constituye el principal objetivo para prevenir el desarrollo de la neuropatía en los diabéticos y disminuir

la gravedad de los síntomas, lo cual en la inmensa mayoría de los casos no se logra. Por otra parte, si se toma en cuenta el daño que causan los radicales libres en estos pacientes, se deben emplear antioxidantes como medicina preventiva o adicional al tratamiento específico de la neuropatía diabética, teniendo en cuenta la prevención neuronal que aporta el uso de los antioxidantes, sobre todo, al bloquear las reacciones de reducción, restaurar la función nerviosa al mismo tiempo que restablecen la función nerviosa y la velocidad de conducción nerviosa.

BIBLIOGRAFÍA

- Petit W.A. Upende R.P. Medical evaluation and treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Clin. Podiatr. Med. Surg.**, **20**, 655, 2003.
- Harati Y. Diabetes and the nervous system. In: Chronic complications of diabetes. **Endocrinol. Metab. Clin. N.**, **25**, 325, 1996.
- Klein R. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. **Ann. Int. Med.**, **124**, 90, 1996.
- Nathan D.M. The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? **Ann. Int. Med.**, **124**, 86, 1996.
- Feldman E.L. A practical two step qualitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. **Diabetes Care**, **170**, 1281, 1994.
- Jakobsen J. Diabetic Neuropathy. **Curr. Opin. Neurol.**, **7**, 381, 1994.
- DCCT Trial Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. **Ann. Int. Med.**, **122**, 561, 1995.
- Reichard P., Nilsson B.Y and Rosenquist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. **New Eng. J. Med.**, **329**, 304, 1993.
- Simmons D.A. Pathogenesis of diabetic neuropathy. En: Kahn C.R., Weir G.C., eds. *Joslin's diabetes mellitus* (13th ed.) Pennsylvania: Joslin Diabetes Center, 655, 1994.
- West I.C. Free radical and oxidative stress in diabetic. **Diabet. Med.**, **17**, 171, 2000.
- Felman L. Oxidative stress and diabetic neuropathy. **J. Clin. Invest.**, **111**, 431, 2003.
- Dejgaard A. Pathophysiology and treatment of diabetic neuropathy. **Diabet. Med.**, **15**, 97, 1998.
- Taylor B.V., Dyck P.J. Classification of the diabetic neuropathies. En Dyck P.J., Thomas P.K., eds. *Diabetic Neuropathy*, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 407, 1999.
- Bosch E., Smith B. Disorders of peripheral nerves. *Neurology in Clinical*

- cal Practice. Third edition. Boston: Butterworth-Heinemann, 2007, 2000.
15. Greene D., Stevens M., Feldman E. Diabetic neuropathy: scope of the syndrome. **Am. J. Med.**, **107**, 2S, 1999.
 16. Boulton A.J., Malik R.A. Diabetic neuropathy. **Med. Clin. North Am.**, **82**, 909, 1998.
 17. Said G. Diabetic neuropathy: an update. **J. Neurol.**, **243**, 431, 1996.
 18. Aminoff M.J., *Electrodiagnosis in clinical neurology*. 3ra Ed. Churchill-Livingstone, New York, 283, 1992.
 19. Peripheral Neuropathy. New Concepts and treatments. En: P.J. Dyck, *Neurological Clinics*, 3, 1992.
 20. Young M.J., Boulton A.M.J., MacLeod A.F., Williams D.R., Sonksen P.H. A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. **Diabetologia**, **36**, 150, 1993.
 21. Grant I.A., O'Brien P., Dyck P.J. Neuropathy test and normative results. En Dyck P.J., Thomas P.K., eds. *Diabetic Neuropathy*, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 123, 1999.
 22. Hillman Gadea H. Neuropatía diabética periférica. **Medicine**, **8**, 1009, 2000.
 23. Grant I.A., O'Brien P., Dyck P.J. Neuropathy test and normative results. *Diabetic Neuropathy*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 123, 1999.
 24. Casademont Pou J. Neuropatías: concepto, manifestaciones clínicas, clasificación, diagnóstico, pruebas complementarias y estrategias terapéuticas. **Medicine**, **8**, 5373, 2003.
 25. Oh S.J. *Clinical Electromyography. Nerve Conduction Studies*, Baltimore: William & Wilkins, 1993.
 26. Bromberg M.B. Peripheral neurotoxic disorders. **Neurol. Clin.**, **18**, 681, 2000.
 27. Verrotti A., Giuva P.T., Morgese G., Chiarelli F. New trends in the etiopathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. **J. Child. Neurol.**, **16**, 389, 2001.
 28. Quarles R.H., Weiss M.D. Autoantibodies associated with neuropathy. **Muscle Nerve**, **22**, 800, 1999.
 29. Corbo M., Balmaceda C. Peripheral Neuropathy in cancer patients. **Cancer Invest.**, **19**, 369, 2001.
 30. Deprez M., Ceuterick-de Groote C., Schoenen J., Reznik M., Martin J.J.. Nerve biopsy: indications and contribution to the diagnosis of peripheral neuropathy. **Acta Neurol. Belgica**, **100**, 162, 2000.
 31. Younger D.S. Diabetic peripheral neuropathy. **Drug Today**, **34**, 699, 1998.
 32. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S., Ward J., Manes Ch. Ionescu C., Witte D, Fuller J. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. **New Eng. J. Med.**, **352**, 341, 2005.
 33. DUBY J.J., Campbell R.K., Setter S.M., White J.R., Rasmussen K.A. Diabetic neuropathy: an intensive review. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, **61**, 160, 2004.
 34. Petit W.A., Upender R.P. Medical evaluation and treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Clin. Podiatr. Med. Surg.**, **20**, 671, 2003.
 35. Hemstreet B., Lapointe M. Evidence for the use of gapapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Clin. Therapeut.**, **23**, 520, 2001.
 36. Sindrup S.H., Jensen T.S. Pharmacologic treatment of pain polyneuropathy. **Neurology**, **55**, 915, 2000.
 37. Capsaicin Study Group. Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. **Diabetes Care**, **15**, 159, 1992.
 38. Greene D.A., Arezzo J.C., Brown M.B. Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. **Neurology**, **53**, 580, 1999.
 39. Alfa-lipoic acid. **Altern. Med. Rev.**, **3**, 308, 1998.
 40. Lynch M.A. Lipoic acid confers protection against oxidative injury in non-neuronal tissue. **Nutr. Neurosci.**, **4**, 419, 2001.
 41. Packer L., Tritschler H.J and Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. **Free Rad. Biol. Med.**, **22**, 359, 1997.
 42. Nagamatsu M., Nickander K.K and Schmelzer J.D. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in diabetic neuropathy. **Diabetes Care**, **18**, 1160, 1995.
 43. Ziegler D., Nowak H. and Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. **Diabetic Medicine**, **21**, 114, 2004.
 44. Parker L. Antioxidant properties of alpha lipoic acid and its therapeutic effects in prevention of diabetes complications and cataracts. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, **738**, 257, 1994.
 45. The g-Linoleic acid multicenter trial group. Treatment of diabetic neuropathy with g-linoleic acid. **Diabetes**, **1**, 8, 1996.
 46. Sieminow M., Demir Y. Diabetic neuropathy: pathogenesis and treatment. **J. Reconstr. Microsurg.**, **20**, 241, 2004.
 47. Anand P. Neurotrophic factors and their receptors in human sensory neuropathies. **Prog. Brain Res.**, **146**, 477, 2004.
 48. Apfel S.C., Kessler J.A., Adornato B.T. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. **Neurology**, **51**, 695, 1998.
 49. Consensus Statement Standardized Measures in diabetic neuropathy. **Diabetes Care**, **1**, 72, 1996.
 50. Keen H., Payan J. Treatment of diabetic neuropathy with gamma linolenic acid. **Diabetes Care**, **16**, 8, 1993.
 51. Halat K.M., Dennehy C.E. Botanicals and dietary supplements in diabetic peripheral neuropathy. **J. Am. Board Fam. Pract.**, **16**, 47, 2003.
 52. Hortnagl H., Hellweg R. Pathophysiological aspects of human neurodegenerative diseases. **Wien. Klin. Wochenschr.**, **109**, 623, 1997.
 53. Heart protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. **Lancet**, **360**, 7, 2002.
 54. Abbas Z.G., Swai A.B. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxina in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. **East. Afr. Med. J.**, **74**, 803, 1997.
 55. Schumacher T. No evidence of deficiency of citamin A, E, beta-carotene, B₁, B₂, B₆, B₁₂ and folate in neuropathic type II diabetic women. **Int. J. Vitam. Nutr. Res.**, **63**, 239, 1993.
 56. Yaqub B.A. Effects of methyl cobalamin on diabetic neuropathy. **Clin. Neurol. Neurosurg.**, **94**, 105, 1992.
 57. Butterfield D.A., Castegna A. Drake J. Vitamin E and neurodegenerative disorders associated with oxidative stress. **Nutr. Neurosci.**, **5**, 229, 2002.
 58. Floyd R.A. Antioxidants, oxidative stress and degenerative neurological disorders. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, **222**, 236, 1999.
 59. Halliwell B. Antioxidants and human disease: a general introduction. **Nutr. Rev.**, **55**, S44, 1997.
 60. Tapiero H., Townsend D.M. and Tew K.D. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. **Biomed. Pharmacother.**, **57**, 134, 2003.
 61. Bergeron C., Petrunka C. and Weyer L. Coper/Zinc superoxide dismutase expression in human central nervous system. **Am. J. Patho. Physiol.**, **148**, 273, 1996.