

Neuropatía Diabética

La "complicación olvidada" de la diabetes.

Profesor Andrew Boulton

Dr. Santiago Bruzone
IDIM
2015



Caso clínico

Alejandra, 29 años de edad.

Antecedentes de salud:

- Dbt 1 desde los 10 años.
- Mal control metabólico desde hace varios años.
- Retinopatía diabética no proliferativa.
- HiperTAG.
- Tbq: 10 cigarrillos día.
- Sedentaria.
- Medicación;
 - Insulina nph humana 20 unidades pre desayuno y cena.
- Monitoreo glucémico: oscila entre 45 a 450 mg%.
- Ex físico:
 - BMI 20. Peso: 50 kg. PA: 120/70 mmHg. FC: 95 l/min.
 - Pies:
 - ❖ Hipopalestesia bilateral leve.
 - ❖ Reflejos osteotendinosos en mmii normales.
 - ❖ S térmica alterada (dudoso), monofilamento 0,4 mm normal.
 - ❖ Pulsos distales 3/3, no edemas. Piel normal.
- Conducta: insulina levemir (30 u cada 12 hs.), correcciones con I aspártica según escala, evaluación cardiológica, interconsulta nutrición (conteo de H de Carbono), repaso en técnicas de aplicación de insulina y automonitoreo glucémico, vacunas, EMG de MMII, laboratorio de sangre y orina.

Caso clínico

2da. Consulta (20 días).

- LAB reciente: A1c 12,8%, glucemia basal 415 mg%, hdl 52, ldl 98, TAG 250, creatinina 0,9, TGP 15, índice microalb/creati 78, Na 145, k 4,5, sedimento urinario normal, función tiroidea y Ac. para celiaquía y tiroides negativos.
- Mejora la adherencia a la dieta. Realiza caminatas.
- Monitoreo glucémico
 - Preprandial: 120-180%.
 - Postprandial: menor a 220 mg%.
- Refiere visión borrosa y ardor leve a predominio nocturno en mmii, en bota, bilateral.

Caso clínico

- Se indica ácido tióctico 600 mg%/día. Se normaliza la visión.
- Ácido tióctico 1200 mg/día + pregabalina 75 mg/cada 12 hs.
- Ácido tióctico 1800 mg/día + pregabalina 300 mg/día. Consulta a Fleni.
- Se agrega amitriptilina hasta 75 mg/día. Ideas suicidas. Solicitud de abandonar tratamiento.
- Se agrega tramadol + metoclopramida. ... cede el dolor a los 15 días.
- **Diagnóstico ?**

PNDS AGUDA Y DOLOROSA (Neuritis insulínica...).

Neuropatía diabética

- **Definición:** conjunto de síntomas clínicos o subclínicos que indicarían disfunción neural en pacientes con diabetes mellitus, luego de excluir otras causas. (SAD).
- **Características:**
 - Es la más común de las complicaciones crónicas.
 - Conlleva morbilidad y deterioro de la calidad de vida.
 - Ha sido considerada como la "complicación olvidada".

Epidemiología

Prevalencia difícil de estimar.

PNDS: es la más común de las neuropatías asociadas a DBT.

Prevalencia: (Therap and Clinical Risk Management 2011:7 377 – Expert Opin. Pharmacother (2014) 15(18)).

- Total: 30%.
- 1er. año de diagnóstico → 10%.
- 25 años de diagnóstico → 50%.
(incidencia anual de ~2% por año).

Argentina:

- Prevalencia de DM: 9.8%.
- En estudio PRAMUDIA se detectaron complicaciones crónicas en 43.9% de pacientes con DM1, en 51.8% con DM2, y en 69% de DM2 tratados con insulina. La PNDS **se halló en 34.7% de la población y las personas con DM2 bajo tratamiento con insulina fueron las más afectadas (48%)**. Se detectó en DM2 con un año de diagnóstico.

Se debe pensar en una neuropatía de causa no diabética:

1. Pronunciada asimetría
2. Déficits motores, mononeuropatía y compromiso de pares craneanos
3. Rápido desarrollo y/o progresión del compromiso neurológico
4. Progresión de la neuropatía a pesar del control glucémico
5. Predominio de miembros superiores
6. Historia familiar de neuropatía no diabética

Clasificación SAD/NEURALAD

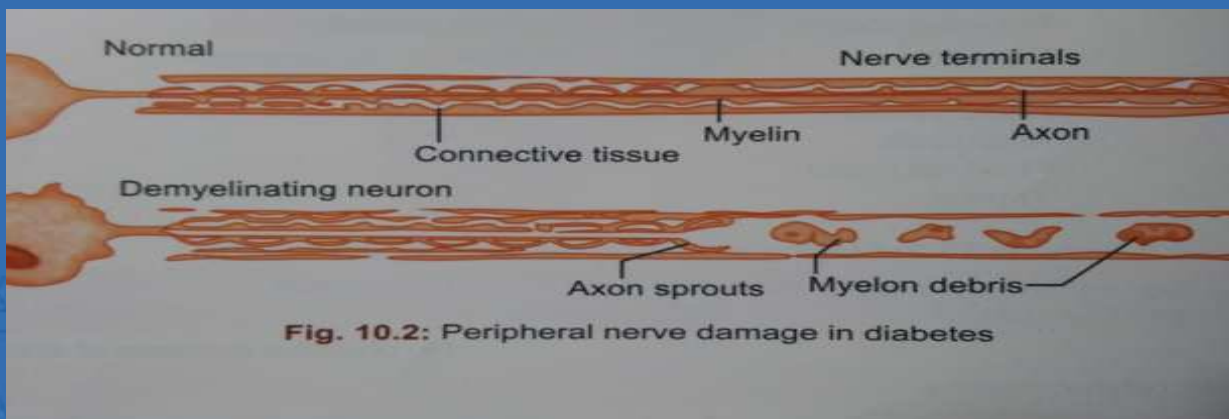
- ✚ **Rápidamente reversible**
Polineuropatía de la hiperglucemia
Polineuropatía de la prediabetes
- ✚ **Polineuropatías simétricas**
Sensitivo-motora (crónica)
Sensitiva aguda
Autonómica
- ✚ **Focal**
Craneal
Troncal (radiculopatía)
Focal superior e inferior
Motora proximal (amiotrofia)
- ✚ **Neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica.**

Neuropatía diabética: FISIOPATOLOGIA

- MECANISMO MULTIFACTORIAL Y POCO COMPRENDIDO.
- Se afectan los microvasos sanguíneos.
 - El EO disminuye el NO: se altera el QSV, permeabilidad vascular, y la angiogénesis → Oclusión vascular y fibrinolisis.
- El patrón histopatológico es el *descenso de la densidad de las fibras de predominio sensitivas*, con degeneración axonal, desmielinización y remielinización.
 - Se observó: reduplicación de la m basal, la oclusión vascular que altera la barrera entre las fibras nerviosas, los microvasos de endo y perineuro.

Se puede observar:

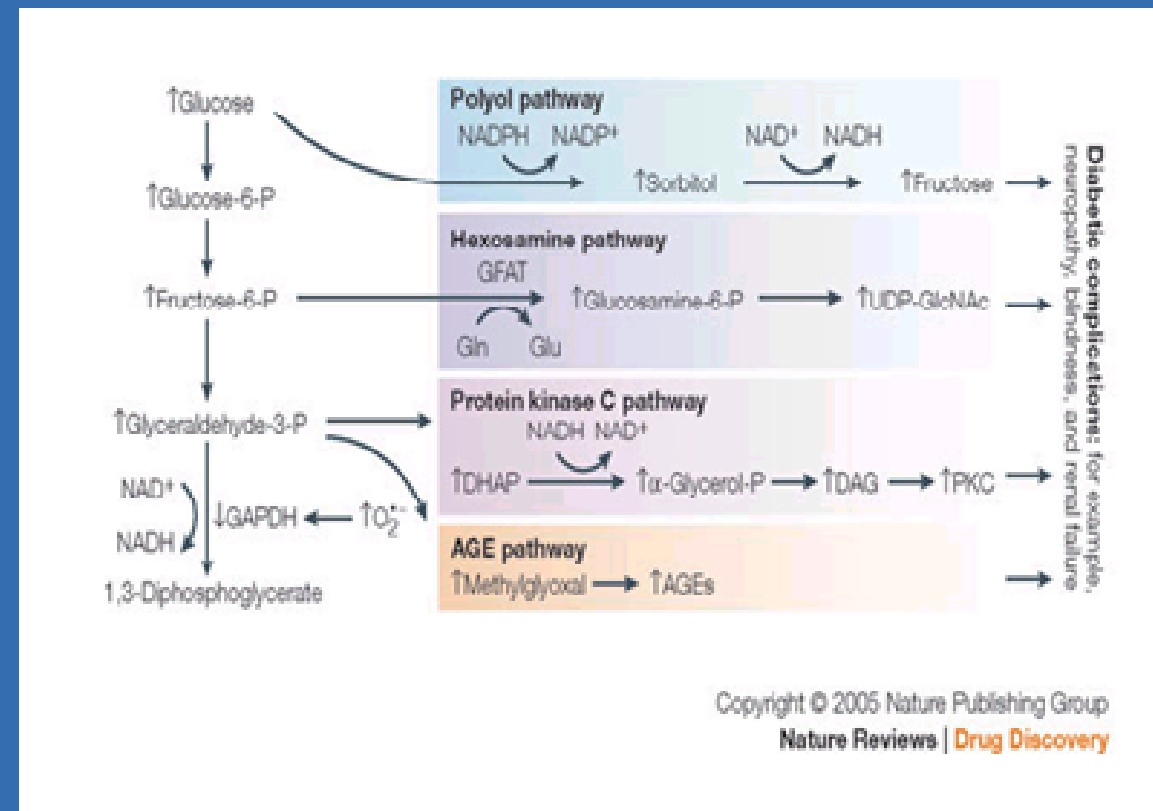
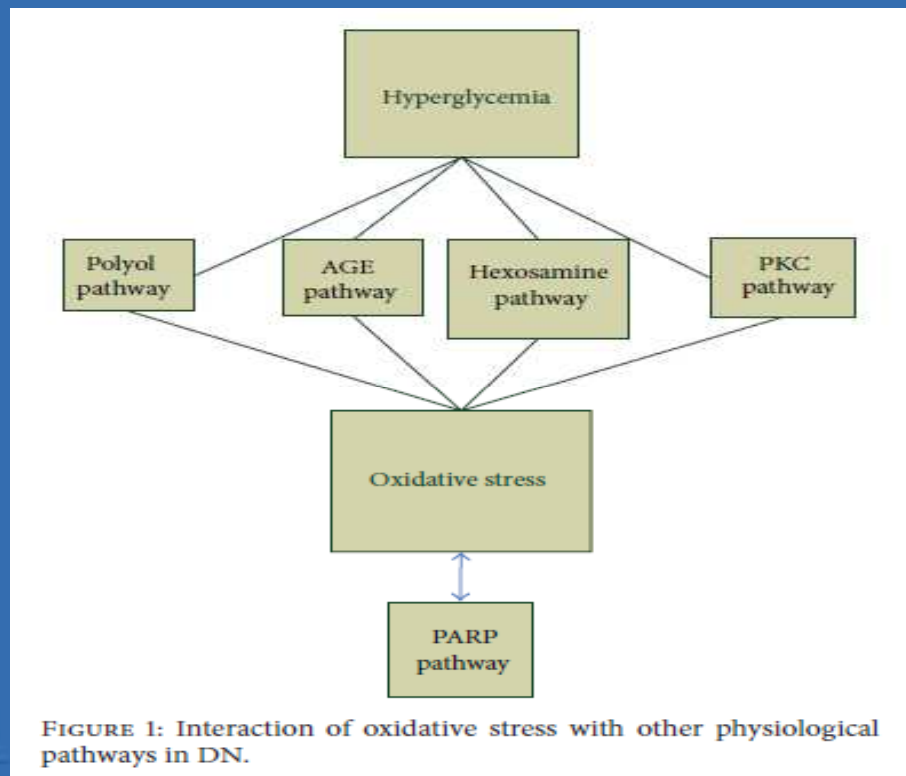
- **Alteraciones en los nodos de Ranvier.** Se deben ppalmente al aumento del sorbitol y disminución del mioinositol.
- **Atrofia axonal.** En individuos normales la pérdida axonal coincide con el aumento de la edad. La pérdida de fibras y la atrofia axonal suele producirse inicialmente en las fibras mielinizadas, y luego en las mielinizadas pequeñas, y luego en las desmielinizadas.
- Desmielinización segmentaria en nervios periféricos. Característica de la ND.



Neuropatía diabética: FISIOPATOLOGIA

• Hipótesis sobre la patogénesis de la ND

- **Metabólica.** La hiperglucemia lleva a EO.
- **Microvascular.** Insuficiencia microvascular por alteración en la VC y VD que lleva a isquemia de los nervios.
- **Immune.** Autoantígenos que inducen respuestas como la generación de Ac antifosfolípidos o Ac contra los gangliósidos.
- **Neurotrófica.** Factores neurotróficos como las neurofinas 3, 4/5, IGF-1, los cuales son necesarios para la sobrevida neuronal están disminuidos.



Polineuropatía diabética distal y simétrica

- Las neuronas implicadas pueden ser sensitivas, motoras o mixtas.
- El daño predomina en MMII.
- Se trata de un proceso crónico (existe una forma aguda y dolorosa), con daño axonal.

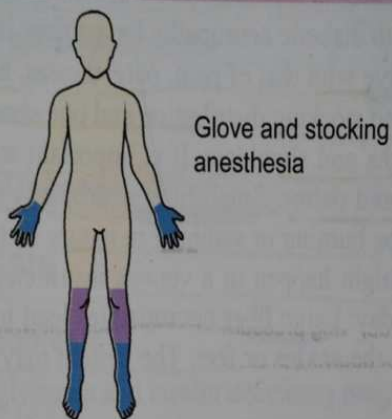
Conceptos:

- Síntomas positivos(spouting): dolor, parestesias, disestesias, alodinia.
- Compromiso motor: atrofia y debilidad en dedos y palmas.
- Signos de déficit neurológicos: disminución o abolición simétrica de la S distal (táctil, térmica, vibratoria y dolorosa), de los reflejos tendinosos distales, y de la fuerza muscular distal.
- Compromiso de fibras finas y fibras gruesas.

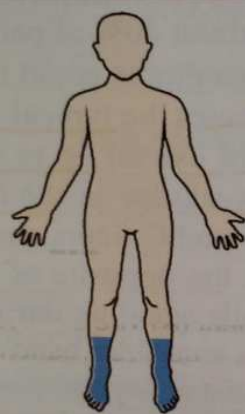
A Practical Guide to Diabetes Mellitus
Sixth Edition (2012). Nihal Thomas.

	NP de fibras finas	NP de fibras gruesa
Fibra	Tipo C	Tipo Aδ
Pérdida sensorial	Percepción de calor Hipoestesia al pinchar.	↓ Palestesia , monofilamento. ↓ batiestesia y fuerza musc. ↓ discriminación de 2 pts.
Síntomas prominentes	hiperalgesia superficial Quemazón permanente Alodinia ↓ transpiración → sequedad. Hiperestesia severa. Hipoalgesia.	Dolor sordo. Ataxia sensorial → caídas. Fracturas → úlceras/amputación
Características	Suele tener síntomas punzantes o quemantes. Tiende a ser más severa a la noche y es básicamente lo contrario a la insuficiencia venosa (mayor dolor al estar parado durante el día).	Los síntomas son como de hormigueo eléctrico o como una banda ceñida alrededor de los tobillos o pies. Sensación de desequilibrio e inestabilidad en la marcha.
Deformidades	No.	Pérdida pequeña de masa muscular en los pies → dedos en martillo.
Déficit motor	No.	Ausente a importante.
Reflejos	Normal a ↓	Normal a ↓↓↓
Riesgos	Úlcera Gangrena	Úlceras Artropatía de Charcot Caídas y fracturas.
Áreas afectadas	Anestesia en guante (encasos severos), o bota (hasta región suprapatelar).	Compromiso en bota.

Small fiber neuropathy



Large fiber neuropathy



PNDS: diagnóstico

- Los pacientes deben ser evaluados anualmente con las siguientes pruebas: palestesia, monofilamento, temperatura, y reflejos de tobillo, sensación de pinchazo.
- - **ADA 2012: el hallazgo de más de una anormalidad tiene un >87% de S en la detección del PNDS.**
- En los casos asintomáticos pueden ser útiles los cuestionarios.

Definiciones para criterios mínimos de PNDS:

1. Posible: presencia de signos o síntomas.

- Síntomas: disminución en sensaciones, síntomas sensoriales neuropáticos positivos (entumecimiento-adormecimiento, pinchazos, hormigueo, quemazón, dolor)
- Signos: disminución simétrica de la S, o disminución o ausencia de reflejos del tobillo.

2. Probable: la presencia o **combinación de S y S de neuropatía** que incluya dos o más de: síntomas neuropáticos, disminución de la S distal, o disminución o ausencia de reflejos del tobillo.

3. Confirmada: presencia de anormalidad en test de conducción nerviosa y síntoma/s o signo/s. Si la conducción nerviosa es normal, se debería utilizar una medida validada para fibras finas.

4. Subclínica: sin clínica pero con test de conducción nerviosa para fibras finas o gruesas anormal.

ADA recomienda definiciones de 1 a 3 para la práctica clínica, y la 3 y 4 para estudios de investigación.

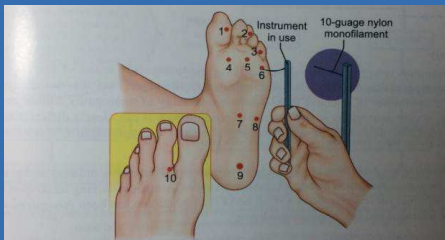
PNDS: diagnóstico

- *El diagnóstico de PNDS debe contar con al menos dos pruebas positivas sensitivas y/o motoras (monofilamento + parestesia o pinprick o reflejos). NEURALAD.*
- *Para Papanas y Ziegler, el diagnóstico se basa en el examen clínico, el cual algunas veces requiere confirmación con estudios de conducción nerviosa o aun más sofisticados.*

Expert Opin. Pharmacother (2014) 15(18)

Tests para fibras finas:

- **Quantitative Sensory Test.** Discrimina temperatura, tacto, vibración y dolor. Tiene cierta subjetividad.
 - Monofilamento se Semmes-Weinstein.
 - Diapazón.
 - Umbrales de calor y frío.

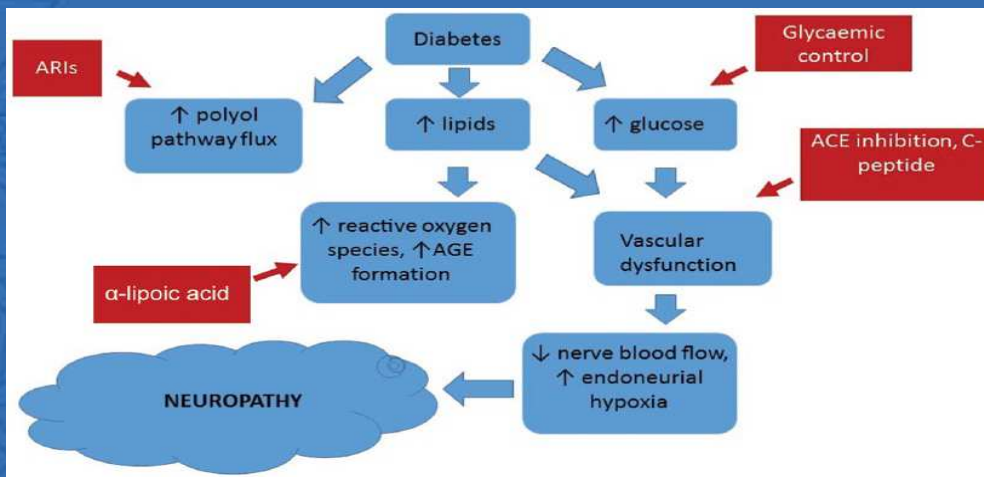


- **Biopsia de piel y densidad intraepidérmica de fibra nerviosa.** Para cuantificar densidad de fibras finas. Una densidad reducida se asoció a riesgo de desarrollar dolor neuropático, pero no con su intensidad, y correlaciona inversamente con los umbrales térmicos. Todavía no es de rutina pero parece ser un test promisorio y objetivo para evaluar fibra fina.
- **Microscopía confocal corneal.** Test novedoso no invasivo capaz de formar imágenes de las fibras nerviosas corneales.
- **Biopsia de nervio.** Invasivo, altamente especializado.

Tratamiento etiopatogénico de la ND

Conceptos generales

- El control glucémico parece ser el tratamiento más efectivo para retrasar su aparición y progreso (DM 1).
- Control de los factores de riesgo como la dislipidemia.
- **Tratamiento etiopatogénico de la ND.** Su objetivo es retrasar, detener, o revertir la progresión del daño neuropático, como así también aliviar los síntomas de la ND. Fcos.: **benfotiamina, ALA, θ de la aldosa reductasa.**
- **Tratamiento sintomático de la ND.** Su objetivo es alivio del dolor y mejorar la calidad de vida.



Ther Adv Chronic Dis, 2015. Vol. 6(1) 15–28

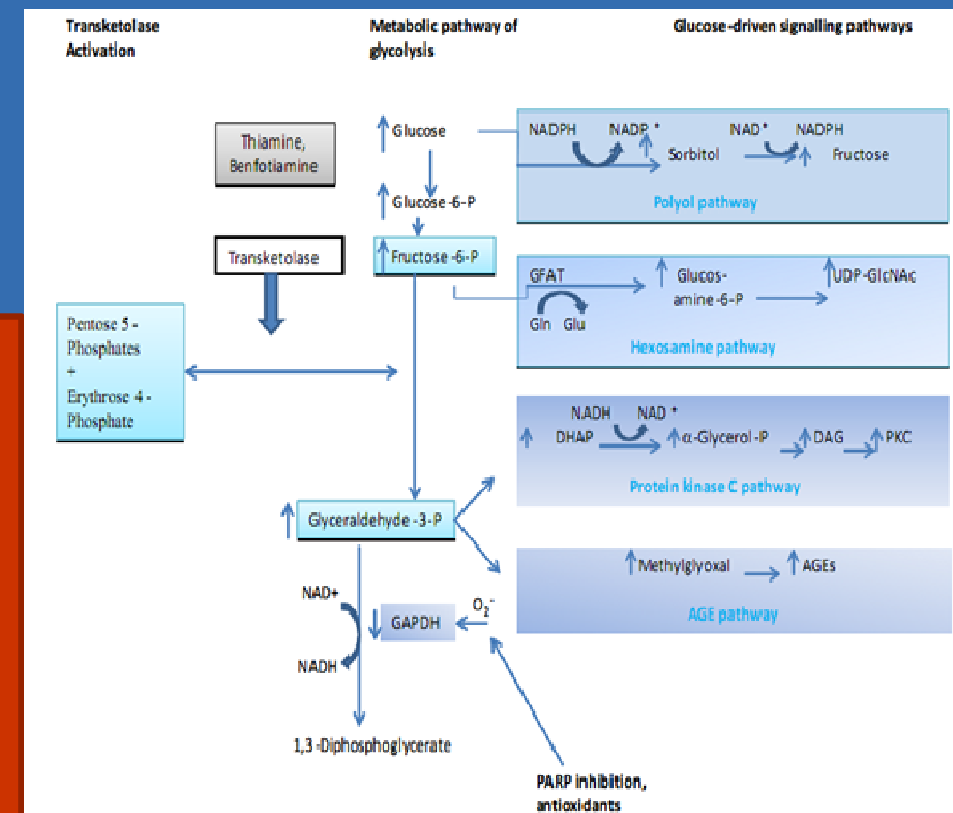
Tratamiento etiopatogénico: BENFOTIAMINA

La BF tendría efectos protectores sobre retina, endotelio, y células renales. Pero los datos clínicos más completos existentes son para el tratamiento de la PNDS.

Síntomas: un estudio Stracke y col. (2008), de fase III, doble ciego, controlado por placebo, 165 pacientes con PNDS, que por 6 semanas se los randomizó a placebo, BT 300, y BT 600 mg/día. Los beneficios en aliviar los síntomas neuropáticos en los distintos scores fueron mayores para BT, y BT a altas dosis, aunque no en todos los scores fue significativo.

Conducción nerviosa: dos estudios la evaluaron. Uno fue el estudio negativo de Fraser y col, (2012), con BT por 24 meses, y otro positivo de Stracke y col. (1996), con BT y vit B por 12 semanas.

Se resalta la necesidad de estudios de intervención a largo plazo con BT en DM 1 y 2, con ND incipiente o leve, en donde se espera una reversión o prevención en la progresión.



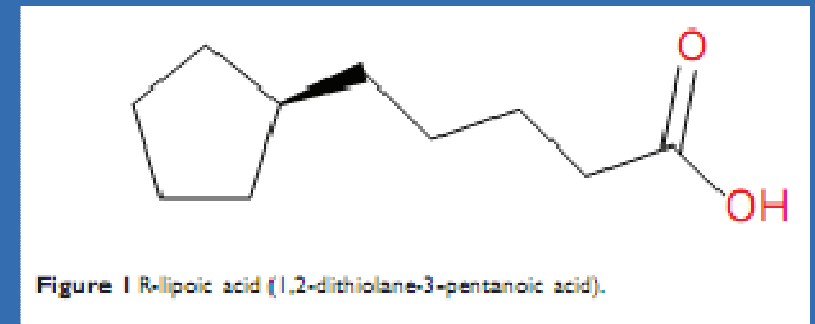
Expert Opin. Pharmacother. (2014) 15(18):2721-2731

Current Pharmaceutical Design, 2013, Vol. 19, No. 27

IDIM

Tratamiento etiopatogénico: ácido alfa lipoico

- ALA es un ácido graso de cadena media biosintetizado por el clivaje de ácido linolénico. Fue accidentalmente descubierto por Snell y col. en 1937 como un extracto de papa. En 1951 fue caracterizado por Reed y col.
- Las preparaciones médicas contienen una mezcla racémica. Su eficacia se ve disminuida al ser administrado con las comidas.
- Los suplementos dietarios que varían desde los 200 a los 600 mg otorgan unas 1000 veces más la cantidad de ALA que proviene de una dieta regular.
- ALA tiene una biodisponibilidad del 30%. Se absorbe en el delgado, y se distribuye a hígado vía portal, desde donde pasa a circulación general. Cruza la BHE. Una vez que es tomado por las células, se reduce a ácido dihidrolipoico (DHLA).
- Juega un rol crítico en el metabolismo mitocondrial de la energía (es un cofactor para las alfa-cetoácido DH mitocondriales), reduce la oxidación de los tejidos.
- Metabolismo: S-metilación y la β -oxidación, dando sus metabolitos.
- Excreción: biliar.
- Se lo considera seguro en enfermedad renal y hepática.



Efectos adversos:

- **Intolerancia gastrointestinal.** Puede presentarse en forma de náuseas, vómitos, disconfort abdominal, diarrea.
- **Reacciones en sitio de inyección.**
- Raros: mareos, vértigo, quejas psiquiátricas inespecíficas, ansiedad y trastorno en el sueño.
- Muy raros: elevación de enzimas hepáticas, e **hipoglucemias**, que fueron reportados pero que no necesariamente se asocian al ALA.
- Podría inducir reducciones significativas de las hormonas tiroideas o laringoespasma severo.

Su seguridad es desconocida en lactancia y embarazo, por lo tanto no se indica en estas condiciones.

Therapeutics and Clinical Risk Management 2011:7
Current Pharmaceutical Design. 2013, Vol. 19, No. 27
Expert Opin. Pharmacother. (2014) 15(18):2721-2731

Biochim Biophys Acta. 2009 October

Mecanismo de acción del ácido alfa lipoico

Existe evidencia que ALA tiene efectos beneficiosos sobre la disfunción vascular, EO, y la utilización de glucosa en la DM:

- **Mejoraría la microcirculación.**
 - Redujo el tiempo de flujo máximo capilar después de una oclusión arterial.
 - Mejoró la VD mediada por NO en la DBT.
- **Mejoraría la fluidez de las células.**
- **Mejoraría la disfunción endotelial a través de mecanismos antitrombóticos y anti-inflamatorios.** En el Irbesartan y ALA in Endothelial Dysfunction study (ISLAND – 2005), ALA 300 mg/día como monoterapia o combinado con 150 mg de irbe a pacientes con sme metabólico resultó en un aumento en el flujo mediado por vasodilatación, dependiente del endotelio de la arteria braquial en un 44 y n 75% respectivamente, luego de 4 semanas. Este efecto se acompañó de un descenso de la IL-6 y el PAI-1-.
- **Reduce los parámetros de EO**, como los hidroxiperóxidos plasmáticos lipídicos.
- **Reduce el NF-Kb**
- **Mejóro la utilización periférica de glucosa** (demostrada por clamp euglucémico y ptog).

ALA previene o mitiga la neuropatía diabética a través de múltiples mecanismos:

1. Restaura los niveles de glutatión intracelular. Se trata de un abundante tiol antioxidante, y co-sustrato de enzimas detoxificantes .
2. Previene la peroxidación de lípidos.
3. Aumenta la actividad de enzimas antioxidantes (como la SOD y las catalasas en nervios periféricos).
4. Aumenta el flujo sanguíneo.
5. Aumenta la captación de glucosa. En ratas se observó que activa a Erk ½, p38 MAPK, PI3K, y Akt. Aumenta la expresión del IRS1, y en cultivos celulares se observó que reclutaría GLUT 1 y 4.
6. Aumenta el metabolismo de los nervios periféricos y su velocidad de conducción.
7. Suprime la activación del NFkB en nervios periféricos .
8. Ejercería cierta acción neuroprotectora contra la lesión por reperfusión.
9. Disminuye la hiperalgnesia.
10. Tendría acción antiinflamatoria: se observó que in vitro disminuye las VCAM-1 y las ICAM-1, y el TNF-α. Además de lo observado en el estudio ISLAND.
11. Regeneran factores como la vitamina C y E.
12. Actúan con scavengers de radicales libres.

Eficacia clínica ácido alfa lipoico

- Los efectos terapéuticos fueron documentados en varios estudios clínicos randomizados, y varios meta-análisis.
- Los efectos clínicos relevantes del ácido tióctico sobre el dolor neuropático suelen verse de manera relativamente rápida.
- La terapia con ALA mostró mejorías en :
 - Síntomas neuropáticos: dolor, sensación urente, parestesias, y entumecimiento.
 - Signos clínicos: reflejo aquileo, palestesia, temperatura y dolor, y fuerza muscular.

Varios ensayos clínicos randomizados y varios meta-análisis lo probaron:

- Eficacia parenteral: ALADIN y SYDNEY.
- Eficacia VO: a corto plazo: ORPIL y SYDNEY 2. Mediano plazo: ALADIN III. A largo plazo ALADIN II y NATHAN I.

	N° of patients	Dose (mg)	Duration and mode of administration	Efficacy	Safety
ALADIN [103]	328	100/600/1200/placebo	3 weeks intravenous (iv.)	TSS + NDS + HPAL +	Good
ALADIN II [107]	65	600/1200/placebo	5 days iv. followed by 2 years oral	Sural SCV + Sural SAP + Tibial MCV + Tibial DML -	Good
ALADIN III [112]	509	600 iv./1800 oral/placebo	3 weeks iv. + 6 months oral	TSS - NIS +	Good
ORPIL [105]	24	1800/placebo	3 weeks oral	TSS + HPAL (+) NDS +	Good
SYDNEY [104]	120	600/placebo	3 weeks iv.	TSS + NIS +	Good
SYDNEY 2 [106]	181	600/1200/1800/placebo	5 weeks oral	TSS + NIS +	Good
NATHAN I [108]	460	600/placebo	4 years oral	TSS - NIS +	Good
DEKAN [111]	73	800/placebo	4 months oral	HRV +	Good

TSS: total symptom score; NDS: neuropathic disability score (neuropathic deficit: loss of vibration perception and heat sensation); NIS: Neuropathy impairment score (an objective measure of neuropathic damage); HPAL: Hamburg Pain Adjective List; SCV: sensory conduction velocity; SAP: sensory action potential; MCV: motor conduction velocity; DML: distal motor latency; HRV: heart rate variability; +: clear improvement vs. placebo; (+): improvement of borderline significance; -: no change

Meta-análisis: ácido alfa lipoico

1. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis.

Diabet Med 2004;21:114-21.

- Pacientes: DM 1 103, DM 2 1155. Los estudios 4 estudios incluidos fueron: ALADIN, ALADIN III, SIDNEY y NATHAN II (cuyo resultado final no fue aun publicado).
- **Resultados: el tratamiento con ALA a 600 mg/día IV durante 3 semanas es seguro y mejora de manera significativa los síntomas y déficits neuropáticos (Evidencia Ia).**

2. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy.

Ther Clin Risk Manag 2011;7:377-85.

- Pacientes: DM 1 60, DM 2 1100 pacientes. Este meta-análisis incluyó 5 EC: ALADIN, ALADIN III, SIDNEY I, SYDNEY 2, ORPIL.
- **Resultados: se concluyó que ALA 600 mg/día IV por 3 semanas fue eficaz y bien tolerado en el manejo de la PNDS.**

3. Alpha Lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Int J Endocrinol 2012; 2012:456279.

- Pacientes: DM 1 60, DM 2 593. Incluyó 4 EC: ALADIN, SIDNEY, ORPIL, SYDNEY 2.
- **Resultados: con ALA IV a 600 mg/día por 3 semanas, se logró una significativa y clínicamente relevante reducción en el dolor neuropático, pero la magnitud de la mejora vista luego de 3 – 5 semanas de ALA \geq 600 mg/día fue en cierta medida menor. Dosis mayores a 600 mg/día no mostraron mejoras adicionales en el TSS, y sí mostraron mayores EA (nauseas, vómitos, y mareos).**

4. A systematic review an meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment o diabetic peripheral neurophaty.

Eur J Endocrinol 2012;167:465-71.

- Pacientes: 1058 (no disponible el tipo de DM). Abarcó 15 ECR de China, a 300 – 600 mg de ALA por día durante 2 – 4 semanas.
- **Resultados: el tratamiento a corto plazo IV con ALA puede mejorar la VCN, pero se ha cuestionado la calidad metodológica de éstos estudios.**

Tratamiento sintomático de ND

ANTIDEPRESIVOS

- ✓ Aumentan la actividad del sistema antinociceptivo descendiente (médula espinal).
- ✓ Efectos sinérgicos con los opiáceos.
- ✓ Propiedades miorelajantes y ansiolíticas.
- ✓ Efectos sobre los canales de Na y en la activación de receptor de NMDA.

Antidepresivos tricíclicos

- Han dado analgesia exitosa a **estímulos mecánicos, térmicos, y eléctricos** en pacientes diabéticos.
- Mecanismos putativos de analgesia incluyen:
 - Θ de la recaptación sináptica de NA y/o serotonina sobre los sistemas centrales de control de dolor.
 - Antagonismo de los receptores n-methyl-D-aspartate.
 - Variables grados de inhibición del recetor anticolinérgico.
 - Cierta rol en el bloqueo de los canales de Na (amitriptilina).(Chong and Hester. 2007),
- **Amitriptilina e imipramina**, nortriptilina y desipramina.
- Efectos adversos: **anticolinérgicos** (boca seca /al más común/, constipación, mareos, visión borrosa, retención urinaria, arritmias cardíacas) y somnolencia.
- Dosis: Se recomienda iniciar a dosis bajas (ppalente en ancianos): 10 mg y subir hasta 75 mg. Datos de estudios prospectivos, en pacientes con dosis mayores a 100 mg/día, se observó **aumento de riesgo de muerte súbita**.
- Contraindicaciones: **glaucoma, HPB, arritmias cardíacas**.

Tratamiento sintomático de ND

ANTIDEPRESIVOS

⊖ de la recaptación de serotonina y norepinefrina (duloxetina)

- Mecanismo de acción:
 - Alivian el dolor al incrementar la disponibilidad sináptica de 5-hidroxitriptamina y NA en las vías descendentes (inhibitorias para dolor).
 - Efectos antidepresivos, y no da ganancia de peso.
- Fue aprobada por la FDA en 2004 para el Tx de la PN dolorosa, y en nov/13 en el Reino Unido por ser costo-efectiva (Guías Nice).
- Efectos adversos: náuseas (convendría tomarla con el estómago lleno), somnolencia, constipación, boca seca, hiporexia. Aumento de la glucemia de ayuno de 9 a 12 mg% (Dbt Care 2007:30(1):21). Sofocos y disfunción eréctil fueron infrecuentes.
- **Se puede combinar con terapia anticonvulsivante.**
- La **venlafaxina** es también eficaz, pero debido a sus efectos adversos CV (arritmias), su uso es limitado

ANTICONVULSIVANTES

- Mecanismo de acción: inhibición de la hiperexcitabilidad neuronal que ocurre en el dolor neuropático (tal como ocurre en la epilepsia). Reducen la concentración de Na y/o Ca en las neuronas.
 - se unen a la subunidad α -2- δ de canal de calcio, reduciendo el influjo de calcio, resultando en una reducción de la liberación sináptica del neurotransmisor hacia la neurona hiperexcitada
- Gabapentin
 - EA: somnolencia, mareos y ataxia.
 - Actualmente su eficacia se ha cuestionado, y se la postula como droga de segundo nivel.
- Pregabalina ha demostrado ser altamente eficaz en el tratamiento de la PN dolorosa en varios EC (7 EC randomizados de entre 5 y 13 semanas de duración y 1510 pacientes).
- Es característica su baja tasa de interacciones medicamentosas, lo que la hace ideal para indicarla en ancianos con varias comorbilidades.
 - Dosis: 150 a (300) 600 mg/día en dosis divididas, efecto lineal dosis-respuesta.
 - EA: mareos, somnolencia, edema periférico fueron los más frecuentes, y luego cefalea y ganancia de peso mayor al 7% del peso corporal total. Otros: incoordinación, ataxia, vértigo, diplopía, visión borrosa, confusión. **Puede ser adictiva** (Schdule V drug). Su discontinuación abrupta puede asociarse con edema cerebral y encefalopatía. Ther Adv Chronic Dis, 2015. Vol 6(1), 5-8.

Tratamiento sintomático de ND

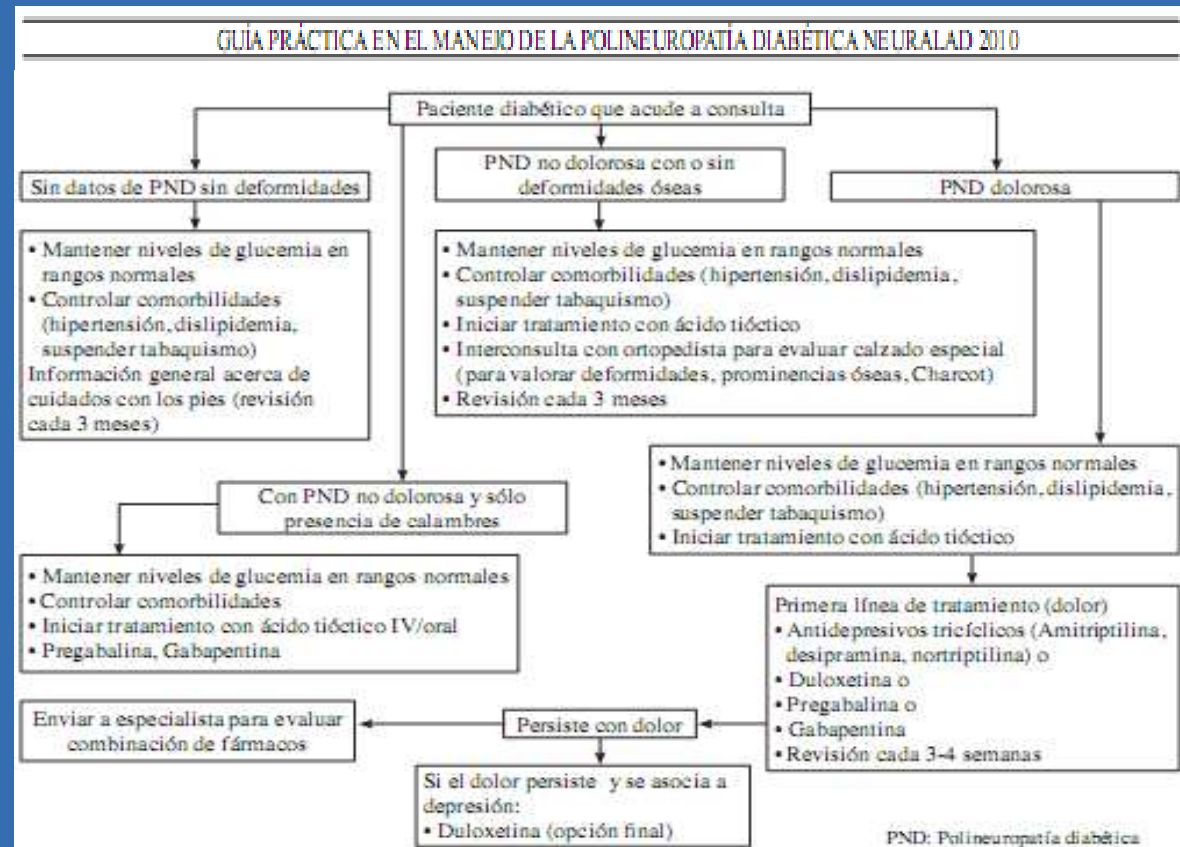
Tratamientos de segunda línea:

Opiodes, lidocaína, capsaicina, antagonistas de receptor NMDA, electroestimulación nerviosa transcutánea.

Table 3 – Recommended doses, precautions for use and most important contraindications for first-line drugs for the treatment of neuropathic pain.

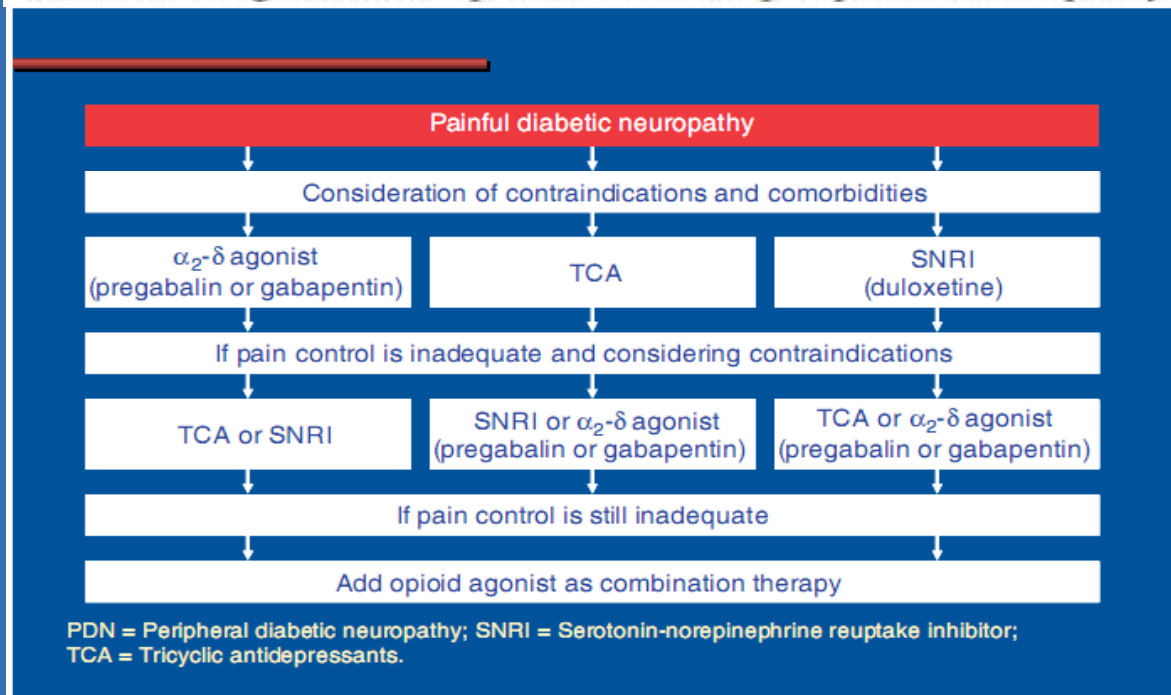
Drug	Initial dose	Dose titration	Maximum daily dose	Precautions or contraindications
Amitriptyline	25 mg at bedtime	25 mg, every 3–7 days	150 mg	Substantial anticholinergic effects
Duloxetine	30 mg	30 mg, every week	120 mg	Not to be used in patients with glaucoma
Venlafaxine	37.5 mg once or twice daily	75 mg, every week	225 mg	Dose adjustment in patients with renal failure is necessary
Pregabalin	75 mg twice daily	300 mg over 3–7 days	600 mg in two divided doses	Caution should be exercised when used in patients with renal failure
Gabapentin	100–300 mg at bedtime or 100–300 mg three times daily	100–300 mg every 1–7 days	3600 mg in three divided doses	Dose should be reduced in patients with impaired renal function
Lidocaine patch 5%	Maximum 3 TTSs for up to 12 h/day	Usually, no dose up-titration is required	Maximum 3 TTSs for 12–18 h/day	Local hypersensitivity reactions are possible
Tramadol	50 mg once or twice daily	50–100 mg every 3–7 days	400 mg/day in divided doses; 300 mg/day in patients aged over 75 years	Caution should be exercised when used in patients with renal failure
Strong opioids (morphine, oxycodone, methadone)	10–15 mg of morphine every 4 h or other opioids in equivalent doses	Once the therapeutic dose has been set, converting a controlled-release oral form is recommended	There is no maximum dose	Possible gastrointestinal dysfunction, prevention of constipation is necessary

El grupo Neuralad recomienda al ALA como Nivel A.



- Las drogas más efectivas fueron todas originariamente dirigidas a tratar otros trastornos más que a la ND.
- Existe una falta de estudios comparativos entre los distintos fcos.
- La reducción del dolor como monodroga suele ser del 50%, y en períodos de tiempo modestos.
- La selección del tx debe ser INDIVIDUALIZADA, y principalmente estará dada por los datos clínicos. Ej:
 - Anciano, con historia de ECV, polimedcado (diuréticos, antiHTA, hipotensión ortostática), no convendría un ATC.
 - En enfermedad hepática no indicar duloxetina.
 - En edemas, no indicar pregabalina o gabapentin.

Treatment algorithm for painful diabetic peripheral neuropathy



NEUROPATÍA AUTONÓMICA DIABÉTICA

(DAN)

- ✚ **Rápidamente reversible**
Polineuropatía de la hiperglucemia
Polineuropatía de la prediabetes
- ✚ **Polineuropatías simétricas**
Sensitivo-motora (crónica)
Sensitiva aguda
Autonómica
- ✚ **Focal**
Craneal
Troncal (radiculopatía)
Focal superior e inferior
Motora proximal (amiotrofia)
- ✚ **Neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica.**

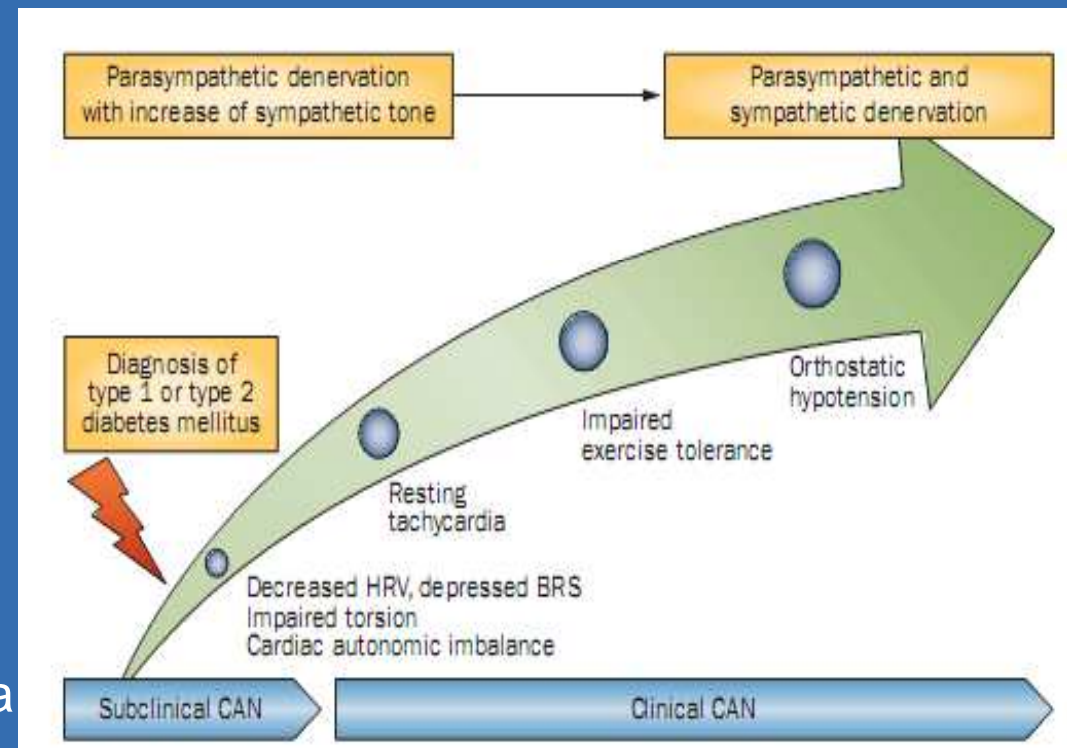
- **Definición:** trastorno del SNA en el contexto de diabetes o pre-diabetes, que puede afectar a varios sistemas, los cuales son inervados por fibras amielínicas.
- **Prevalencia:** 5-35%. Puede aparecer tempranamente.
- **Está subdiagnosticada y tiene mal pronóstico:**
 - La mortalidad a los 5 años es 3-5 veces mayor en pacientes con DAN con respecto a aquellos sin DAN.
 - 25-50% de los pacientes con DAN mueren a los 5-10 años del dx.
- **El vago, a cargo del 75% de toda la actividad parasimpático y siendo el más largo de los nervios del SNA, es el que se afecta más tempranamente.**

NEUROPATIA CARDIOVASCULAR AUTONOMICA (CAN)

- Definición: incapacidad de control autonómico de sistema cardiovascular.
- Prevalencia: 2.5 a 50%.
- Predictores: control glucémico, presencia de polineuropatía diabética, presencia de retino o neuropatía dbt, hta, dlp, obesidad, y tbq.
 - Se debe iniciar control glucémico intensivo temprano !!! (DBT 1)
 - El estudio **ACCORD** (más de 8.000 con DBT 2) confirmó que la presencia de CAN predice de manera significativa mortalidad de cualquier causa (**HR 2.14**, 95% IC 1.37-3.37), y de causa CV (**HR 2.62**, 95% IC 1.4-4.91); y de manera independiente de la enfermedad CV, duración de la DBT, demás FRCV, y medicaciones.
- Screening: al dx de DM 2, y a los 5 años del dx de DM 1.

Manifestaciones clínicas

- Variabilidad de la frecuencia cardiaca.
- Taquicardia de reposo.
- Limitación a la tolerancia del ejercicio.
- Regulación anormal de la PA.
- Hipotensión ortostática.
- Isquemia miocárdica silente.
- Labilidad cardiovascular intraoperatoria
- Disfunción miocárdica.



Neuropatía cardiovascular autonómica

DIAGNOSTICO DE CAN

- Pruebas de Ewing (pruebas de reflejos cardiovasculares):
 - maniobra de Valsalva.
 - respuesta de la FC a la respiración profunda.
 - respuesta de la FC al pararse.
 - respuesta de la PA al pararse.
 - respuesta de la PA al handgrip sostenido.

- Diagnóstico de CAN: dos o más tests alterados.

La ADA estratifica la CAN en: **POSIBLE** → **DIAGNÓSTICO** → **AVANZADA**.

- Potenciales consecuencias de CAN:
 - Muerte súbita.
 - Non-dipping o dipping reverso (raiser): predictores independientes de eventos CV y progresión de nefropatía DBT.
- Otras pruebas diagnósticas de CAN:
 - Sensibilidad barorefleja, técnicas de imagen, tilt test.

TRATAMIENTO DE LA CAN

Medidas no farmacológicas

- Cesación tabáquica, ejercicios adaptados.
- HO: medidas para que aumenten el tono vascular periférico (como medias compresivas, y sacos antigraedad), aunque no sean muy efectivas.
 - Evitar drogas que agraven el cuadro: ATC, diuréticos. Elevar la cabecera de la cama.
- Pueden ser útiles:
 - Cambios posturales graduales.
 - Tensionar las piernas estando parado, de manera activa.
 - Dorsiflexionar los pies y hacer handgrip antes de pararse.

Medidas farmacológicas

- Control de glucemia, lípidos y PA.
- ALA. ***
- IECA ? (quinapril).
- HO:
 - **Fludrocortisona**. Mineralocorticoide que induce expansión plasmática. Podría aumentar la sensibilidad venosa a las catecolaminas
 - **Midodrine**. Agonista selectivo del receptor adrenérgico α -1, que actúa a nivel de venas y arterias. Varios estudios mostraron su eficacia.
 - **EPY**. Posibles mec: aumenta la masa de GR, corrige la anemia que suele acompañar a la NP dbt, efecto neurohumoral directo o indirecto sobre la pared y tono vasculares, que son mediados por la Hb y el NO. Indicación: **HO y hb < 11g/dl**.
 - **Análogos de la somatostatina**. Pueden atenuar la hipotensión postprandial y la HO. Inhibe la liberación de péptidos intestinales vasoactivos, aumentan la RVP del lecho esplácnico y antebrazo, mejoran el output cardiaco. Octeótride,
 - **Citrato de cafeína**. Efecto presor por bloqueo de los receptores vdiatadores de adenosina. En tabletas o bebida, 100-250 mg 3 veces al día. Puede ocurrir taquifilaxia.

Tratamiento de la CAN (neuropatía cardiovascular autonómica) con ácido alfa lipoico

Estudio DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie).

- Doble ciego, randomizado, placebo control, multicéntrico.
- Evaluó los efectos de ALA en 73 pacientes con DM 2 y CAN.
- Randomización a 800 mg/día de ALA VO vs placebo, por 16 semanas.
- La función autonómica fue evaluada por análisis espectral de la variabilidad de la FC.
- **Resultados:** el tratamiento con ALA mejoró la variabilidad de la FC, redujo las manifestaciones autonómicas de CAN (mareos posturales, debilidad, y síncope) de manera significativa desde un 24.1 a un 17.2%. El estudio confirmó claramente la eficacia del ALA en la terapia de la CAN.
- Un estudio reciente utilizando PET y otros estudios de imágenes, evaluaron la eficacia en CAN, combinando allopurinol, ALA, y nicotinamida en 44 pacientes con DM 1, no mostró beneficio. *Diabetologia* 2013,56.

NEUROPATIA GASTROINTESTINAL AUTONOMICA

Dismotilidad esofágica

- RGE.
- Dx.y TX: no requiere de investigación específica. Tx si hay reflujo.

Gastroparesia diabética

- Se define como un retraso en el V. gástrico.
- Prevalencia: hasta 50%.
- Los sx de “dispepsia” y la magnitud de la gastroparesia no correlacionan bien.
- Dx.: clínico + retraso en el v. gástrico + endoscopia o bario (para descartar lesión obstructiva gástrica o intestinal, o lesión mucosa).
 - ✓ El método tradicional para dx de gastroparesia es la medida del vaciamiento gástrico por escintigrafía de fase sólida.

Por consenso de la Sociedad de Motilidad Americana de Neurogastroenterología y la Sociedad de Medicina Nuclear se sugiere el protocolo siguiente:

Con una dieta específica marcada con Tc 99 y con imágenes a las 0,1, 2,4 hs. luego de la ingestión. Los VN para el % de comida en el estómago son:

– 1 hora: 37-90% - 2 hora: 30-60% - 4 hora: 0-10 %.

En la práctica clínica, se utilizan los siguientes valores: ≥70 % a las 2 hs, y más del 10 % a las 4 hs.

- Tx: sintomático. Consiste en mejorar el control glucémico, cambios dietarios, antieméticos y proquinéticos.
 - Dieta: varias comidas al día. Pobre en grasas y fibras.
 - Drogas: metoclopramida – domperidona – eritromicina – cizapride.
 - Métodos no farmacológicos: estimulación gástrica. Se pueden entrenar la actividad mioeléctrica del estómago, aumentando las ondas gástricas lentas. Se reportó mejoras en las náuseas y vómitos.
 - Cirugía. Yeyunostomía (evitar el estómago...).

NEUROPATIA GASTROINTESTINAL AUTONOMICA

Enteropatía diabética

Diarrea.

- Prevalencia del 8 a 22%.
- Nocturna – se puede asociar a incontinencia.
- La etiología es múltiple y los mecanismos de producción se pueden dividir en:
 - Neuropatía autonómica:
 - ✓ Motilidad intestinal (delgado y grueso) alterada.
 - ✓ Sobrecrecimiento bacteriano que da lugar a desconjugación de los ácidos biliares y malabsorción de grasas.
 - ✓ Disfunción anorrectal (bajo umbral rectal sensorial, esfínter debilitado).
 - ✓ Secreción intestinal aumentada. (la motilidad alterada genera gradiente osmótico con secreción pasiva).
 - ✓ Insuficiencia pancreática exócrina.
 - Factores asociados:
 - ✓ Edulcorantes – sorbitol.
 - ✓ Celiaquía.
 - ✓ Malabsorción de ácidos biliares.
- Tx:
 - ✓ Corrección del desbalance hidroelectrolítico y la deficiencia nutricional.
 - ✓ ATB.
 - ✓ Antidiarreicos: loperamida, codeína... Clonidina (0.6 mg 3 veces por día) demostró disminuir el volumen de la heces y la frecuencia en las deposiciones.

Estreñimiento.

- Se trata del síntoma GI más común (60%), aislado o alternado con diarrea.
- Causado por la disfunción neuronal intestinal, y por una disminución o ausencia del reflejo gastrocólico.
- La metformina puede contribuir.

Incontinencia fecal

- Muy angustiante.
- Tx:
 - ✓ Drogas que reducen el volumen de la heces: lopermida.
 - ✓ Ejercicios de biofeedback con entrenamiento en el toilette.

NEUROPATIA GENITOURINARIA AUTONOMICA

Vejiga neurogénica

- *Se caracteriza por la ausencia de sensación de repleción de la vejiga debido a pérdida de la sensibilidad a la distensión del detrusor. (disminuye la frecuencia miccional).*
- Prevalencia: hasta un 35-50% de los pacientes con dbt tiene síntomas de disfunción vesical.
- Clínica: ***vacilación, chorro fino, y goteo miccional.*** Luego, la arreflexia del detrusor lleva a una evacuación incompleta, ***aumento del residuo postmiccional, distensión vesical y retención urinaria.***
- Dx: se debe evaluar la función vesical en aquellos pacientes con **sx urinarios, vejiga palpable, ITU frecuentes.**
 - Tests:
 - Fx renal, uc, residuo post-miccional por ecografía.
 - La cistometría y el cistometrograma pueden completar el estudio. Otros: emg esfinteriano, etc.
- Tx:
 - Horarios miccionales.
 - Maniobra de Credé.
 - Agentes colinérgicos.
 - Sonda o Cx.

NEUROPATIA GENITOURINARIA AUTONOMICA

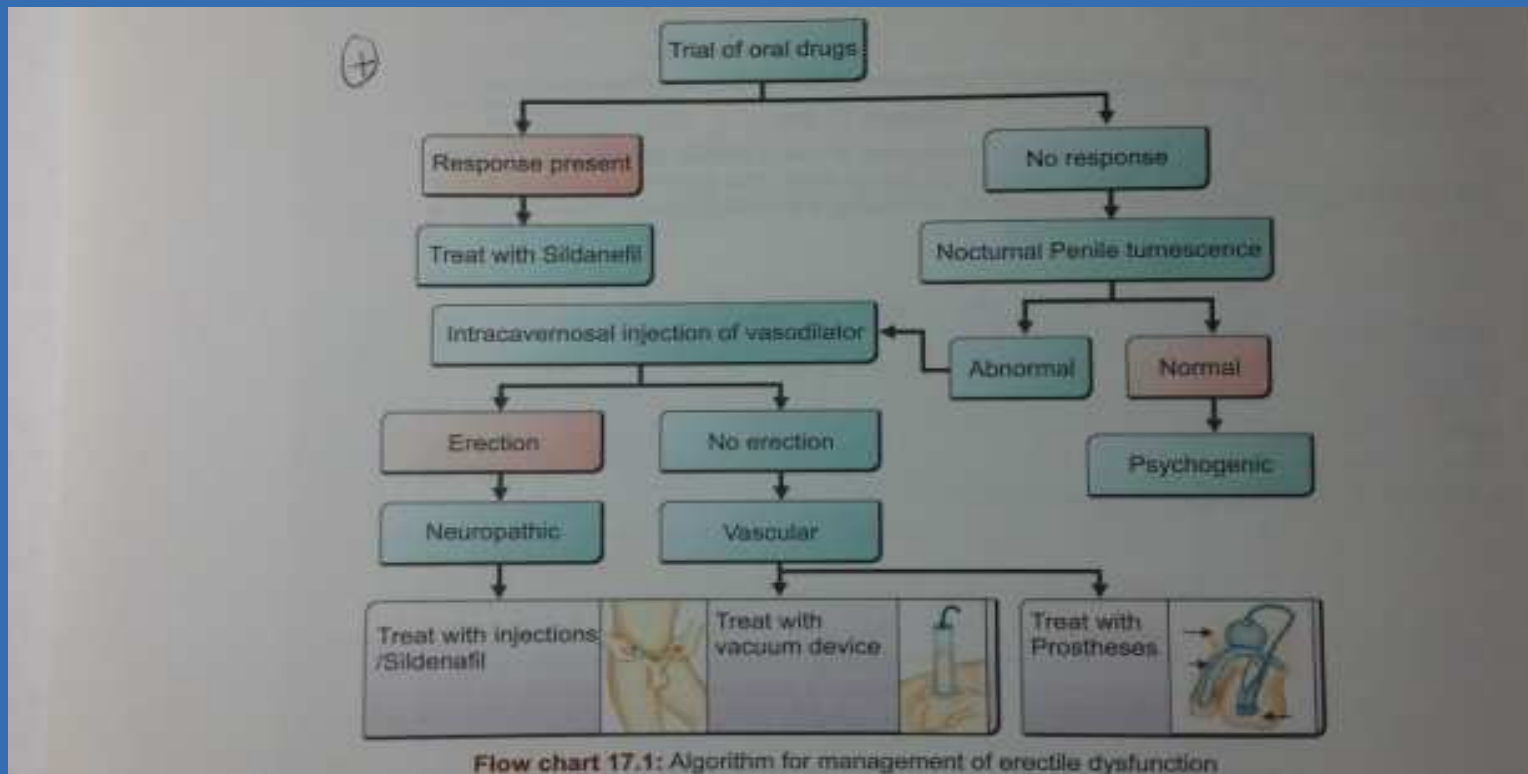
Disfunción sexual masculina

- Definición: consiste en alteraciones en la erección y/o eyaculación. La disfunción eréctil es la incapacidad de alcanzar y mantener una erección adecuada para una relación sexual satisfactoria.
- Prevalencia: 35-90%.
- La etiología es multifactorial: neuropatía, enf. vascular/HTA/DLP, control metabólico, nutrición/obesidad, factores psicógenos, tbq, y drogas.
- Suele acompañarse de otros signos de neuropatía. ausencia de los reflejos bulbocarvernosos y cremasteriano, e hipo o apalestesia. Puede coexistir la eyaculación retrógrada.
- En mujeres: la disfunción sexual consiste en una disminución o ausencia en la lubricación. Puede existir descenso del deseo sexual.
- Dx: especialmente en pacientes que no responden a inhibidores de 5 PDE (que indica insuficiencia vascular arterial o venosa), además de lab de rutina, medir testosterona, prolactina u hna tiroidea si se sospecha trastorno endócrino.
 - Otros estudios: tumescencia peneana, doppler peneano, reflejo bulbocavernoso, inyección de sustancias vasoactivas, estudios urodinámicos, etc.
 - La azoospermia con espermaturia en orina postcoital confirma el dx de ey. retrógrada.

La vejiga neurogénica ayuda a confirmar la etiología neuropática de la DE !

NEUROPATIA GENITOURINARIA AUTONOMICA

Disfunción sexual masculina



- Tx: retirar las drogas necesarias, tx psicológico e inhibidores de la 5-fosfodiesterasa
 - ✓ Contraindicaciones de θ FDE: tx con nitritos.
Tb cuidados con: OH, enf coron activa, IC, hipot art o tx. con varios antiHTA.
 - ✓ EA de θ FDE: cefalea, rubicundez, congest nasal, trast en visión.
- Otras terapias: sustancias vasoactivas como papaverina, fentolamina y Pglandina E1 (90% de éxito), colocación transuretral de sustancias vasoactivas, uso de dispositivos mecánicos como implantes rígidos o prótesis inflables, sistemas de vacío, o anillos constrictores.
- Sequedad vaginal: lubricantes o cremas con E2.

MANIFESTACIONES SUDOMOTORAS DE LA DAN (Sudopatía diabética)

- Se caracteriza por una pérdida de la transpiración y piel seca en las extremidades, que se puede acompañar por un exceso de transpiración en el tronco,
- Mecanismo: alteración del reflejo simpático (fibras eferentes) de sudoración.
 - Inicia su estímulo con el aumento de temp de la piel y/o sangre, el cual es captado por las fibras simpáticas aferentes, que terminan en el hipotálamo, el cuál responde enviando impulsos a las astas laterales medulares, desde donde son enviados a las fibras simpáticas eferentes preganglionares y postganglionares afectadas.
- Clínica: cambios en la textura de la piel, pérdida de las uñas, anhidrosis, formación de callos, y el desarrollo de fisuras y grietas (infecciones).
- Dx.: se incluyen varios tests:
 - **Test cuantitativo de los reflejos axonales sudomotores.** Mediante la iontoforesis de un agonista colinérgico para medir de manera cuantitativa las respuestas sudomotoras mediadas por el reflejo axonal.
 - **Impronta del sudor:** consiste en utilizar un molde de plástico o silicona en los que se toman las improntas del sudor, mediante iontoforesis de un agonista colinérgico. Determina: densidad de glándulas sudoríparas, tamaño de las gotas del sudor, volumen de traspiración por área.
 - **Test de Ryder:** consiste en la inyección de un estímulo intradérmico de AC que se inyecta en el dorso del pie del paciente. En caso de ser normal, se observa un puntillado que representa las gotas de sudor en cada glándula sudorípara.
 - **Test termoregulatorio del sudor:** evalúa distribución del sudor a partir de los cambios en el color, utilizando un polvo indicador sobre la superficie de la piel expuesta a luz infrarroja.
 - **Test de respuesta cutánea simpática.** Evalúa el potencial superficial autonómico periférico generado desde las glándulas sudoríparas y la epidermis. El potencial se registra a través de un electrodo de superficie conectado a un electrocardiógrafo.
- Tx.
 - Hiperhidrosis. Agentes anticolinérgicos como trihexyphenidyl, propanthelina, escopolamina. Importantes E. adversos: ret. urinaria, boca seca, estreñ.



NEUROPATIAS FOCALES

- No son específicas de la dbt.
- Se presentan en pacientes con mal control metabólico.
- En general no dejan secuelas.
- Es más frecuente la afectación de los **pares craneales o el tronco.**

- ✚ **Rápidamente reversible**
Polineuropatía de la hiperglucemia
Polineuropatía de la prediabetes
- ✚ **Polineuropatías simétricas**
Sensitivo-motora (crónica)
Sensitiva aguda
Autonómica
- ✚ **Focal**
Craneal
Troncal (radiculopatía)
Focal superior e inferior
Motora proximal (amiotrofia)
- ✚ **Neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica.**

Mononeuropatía craneal. La más frecuente: parálisis del motor ocular común.

- Pródromo: cefalea.
- La parálisis del MOC se caracteriza por ptosis palpebral, e indemnidad del reflejo pupilar (la oftalmoplejía indica lesión extraaxial). Existe diplopía.
- Evolución: 6-8 semanas. Se deberían a etiología inmunológica o compresiva, lo cual explicaría la reversibilidad de la lesión.

NEUROPATIAS FOCALES

Neuropatía troncal. (“radiculopatía toracoabdominal”).

- Se presenta en mayores de 50 años, con dbt de larga evolución.
- De aparición brusca, con **importante dolor**. Puede abarcar varios dermatomas, tomado tórax o abdomen, en banda. Evolución: meses (o años), con lenta recuperación.
- Es importante el EMG.

Neuropatía motora proximal (amiotrofia diabética).

- Síndrome que se presenta atrofia muscular (selectiva de cintura escapular o pelviana), mialgias, pérdida de fuerza y astenia, compromiso sensorial, y disminución de reflejos osteotendinosos.
- Uni o bilateral.
- Afecta más a hombres, mayores de 50 años, con mal control metabólico.
- **Esta entidad es casi exclusiva de la dbt**, y su recuperación suele ser total.
- Es muy importante el control metabólico.

Mononeuropatías.

- Nervios periféricos son susceptibles a compresiones, o a traumas reiterados (mediano, cubital, radial, lateral femorocutáneo lateral, peróneo, etc.).
- La obesidad predispone.

NEUROPATIA INFLAMATORIA DESMIELINIZANTE CRONICA

- Se trata de una neuropatía inmuno-mediada, diagnosticada frecuentemente por especialistas neuromusculares. Su asociación a dbt es controversial.
- La coexistencia de dbt, debilidad, velocidad de conducción motora disminuida, elevación de las proteínas del LCR, la distinguen de la PNDS. Una prueba terapéutica con CRT, puede confirmar la presencia de esta entidad si se observa una dramática mejoría, en un diabético.

CONCLUSIONES

- La ND es una complicación **muy prevalente, subdiagnosticada, y subtratada**.
- Los tratamientos pueden ser poco eficaces, por lo que resulta esencial la prevención mediante un adecuado control metabólico (DM 1), y el diagnóstico precoz.
- El pronóstico de la ND suele ser **malo...**
- Resulta esencial para la detección de la ND el **exámen** . Los criterios diagnósticos para PNDS **no son claros**.
- ALA demostró ser eficaz y seguro para el tratamiento de la ND: **evidencia clase Ia y Ib**, y ALA tiene **beneficios adicionales** por sobre las drogas aprobadas para el tratamiento sintomático:
 - Es bien tolerado.
 - Tiene un rápido comienzo de acción.
 - Actúa sobre el dolor y sobre la patogenia de la enfermedad.
- ALA debería ser considerado **estadios tempranos de PNDS**. En éstos pacientes es donde más alivia los síntomas.
- LA DAN suele tener **consecuencias devastadoras** para los pacientes, sobretodo en aquellos con dbt de larga data.
- La CAN es un **predictor independiente de mortalidad**.
- Los tratamientos actuales suelen ser **sintomáticos**, existiendo fcos. de primera y segunda elección.
- **Actualmente, la mejores conductas referidas a la neuropatía diabética continúan siendo las preventivas. Se deben lograr más avances en los tratamientos etiopatogénicos.**