

Neuropatía Diabética Dolorosa

Dr. Jose Alonso Betancourt Sandoval¹

¹Médico Anestesiólogo-Algólogo (Clínica del Dolor Hospital General de Culiacán "Bernardo J. Gastelum").

INTRODUCCIÓN

La diabetes en sus 2 tipos es una de las enfermedades crónico-degenerativas que día con día aumenta en todo el mundo y sus complicaciones son diversas, afectando diferentes órganos, una de estas complicaciones es la neuropatía que tiene un importante impacto en los pacientes que la padecen. De esta existen diferentes formas de presentación y en algunos pacientes puede llegar a ser incapacitante. La fisiopatología de la neuropatía no es del todo clara pero en numerosas investigaciones se han demostrado numerosas vías de lesión nerviosa por la hiperglicemia. Tomando en cuenta las posibles vías de producción de lesión se han realizado abordajes terapéuticos tanto para detener el daño nervioso y una gran cantidad de estudios utilizando fármacos diversos con la finalidad de disminuir la sintomatología sobre todo en la presentación dolorosa de la neuropatía. La finalidad de esta revisión es ofrecer un panorama general desde su definición, epidemiología, vías fisiopatológicas de producción del daño nervioso por la hiperglicemia, las alteraciones autonómicas, las diferentes clasificaciones, características clínicas, el abordaje diagnóstico, diagnósticos diferenciales y las opciones de tratamiento farmacológico que existen en la actualidad.

DEFINICIÓN

La neuropatía diabética es definida como la presencia de signos y síntomas de disfunción nerviosa periférica en un paciente con diabetes después de la exclusión de otras causas¹.

La neuropatía se diagnostica con un cuidadoso examen clínico y la ausencia de síntomas no debe excluir la presencia de neuropatía, ya que las

neuropatías asintomáticas son comunes. Otra definición es que la neuropatía diabética es un término descriptivo ante la evidencia clínica o subclínica que ocurre en el grupo de pacientes sin otra causa de neuropatía periférica. El trastorno neuropático puede dar manifestaciones tanto somáticas como autonómicas.

El diagnóstico se realiza en base a un mínimo de 2 anormalidades; signos, síntomas, anormalidades de conducción nerviosa, pruebas sensoriales cuantitativas o pruebas autonómicas cuantitativas².

Epidemiología

El número de diabéticos en el mundo se estima entre 110 y 120 millones, de estos, aproximadamente 62 millones viven en países subdesarrollados del continente Americano. Anualmente 2.8 millones de muertes se atribuyen directamente a la diabetes³. Más de 14 millones de personas en Estados Unidos padecen diabetes. Se ha observado un incremento en su prevalencia de un 4.9% en 1990 a 6.9% en 1999. Este incremento se presenta en todos los grupos de edad, la prevalencia más alta fue del 14.4% en 1999 en las personas mayores de 69 años⁴.

La causa más común de neuropatía en el mundo es la diabetes mellitus⁵. La neuropatía está asociada a gran morbilidad y mortalidad⁶, con una incidencia anual del 2%⁷ y la prevalencia estimada de la neuropatía diabética dolorosa es de 20 a 24%⁴.

El tiempo de evolución de la diabetes se encuentra asociada a la presentación de esta patología dolorosa y el 50 % de los pacientes con una evolución de la diabetes de más de 25 años pueden desarrollar alguna forma de neuropatía diabética⁸.

En un estudio de 132 pacientes se encontró que a 10 años de seguimiento, 20% de los diabéticos

y 3% del grupo control presentaron neuropatía⁹. En el reino unido aproximadamente el 43 al 53% de los diabéticos experimentan síntomas dolorosos de las extremidades inferiores y el incremento de la diabetes tipo 2 esta relacionada directamente con el aumento de la neuropatía¹⁰.

Dentro de los factores de riesgo para neuropatía diabética dolorosa el factor primario es la hiperglicemia¹¹. Aunque no se ha dilucidado bien cuales son los factores de riesgo, se han propuesto algunos como el tiempo de evolución de la diabetes, el incremento en la edad de los pacientes, mal control glicémico (hemoglobina glucosilada elevada), todos estos son factores de riesgo para la presentación de neuropatía simétrica sensorial distal y a su vez para neuropatía diabético dolorosa⁴.

Fisiopatología

Numerosos estudios han intentado dilucidar la fisiopatología de la neuropatía diabética y hasta el momento continua la investigación. Se han identificado diferentes vías fisiopatológicas y de esta manera se han dirigido los diferentes abordajes terapéuticos. Dentro de estas vías mencionaremos las que mas se han involucrado en la fisiopatología: La hiperglicemia como principal factor, factores vasculares, vía de los polioles, mioinositol, glucosilacion, estrés oxidativo, factores de crecimiento (factor de crecimiento nervioso, factor neurotrófico derivado del cerebro, factores de crecimiento ligados a insulina, factor de crecimiento específico del endotelio), peptido- C, proteína cinasa C y mecanismos inmunológicos. (Figura 1)¹².

Hiperglicemia: La duración y la severidad de exposición a la hiperglicemia están relacionadas con la severidad de la neuropatía¹³.

Factores microvasculares: Las alteraciones del sistema microvascular y nervios periféricos por la hiperglicemia están estrechamente relacionadas, la disfunción neuronal esta estrechamente relacionada con anomalías vasculares con engrosamiento de la membrana basal de los vasos e hiperplasia endotelial que contribuyen a la disminución de la tensión de oxígeno tisular y por consiguiente hipoxia¹⁴.

Vía de los polioles: La primer reacción de reducción se hace con la glucosa por medio de la enzima aldosa reductasa oxidando al NADPH a NADP produciendo sorbitol y la acumulación de sorbitol causa estrés osmótico que a su vez provoca daño neuronal¹⁵. Estudios preclínicos han demostrado que esta vía esta involucrada en las anomalías nerviosas y la disminución en las velocidades de conducción nerviosa, estas alteraciones se han disminuido con inhibidores de la aldosa reductasa, sin embargo en humanos este resultado no es muy claro, en estos los niveles de sorbitol y fructosa se incrementaron ligeramente y no se pudo relacionar con la severidad de la neuropatía¹⁶. **Mioinositol:** La deficiencia de este se ha relacionado con la neuropatía, pero en un estudio realizando biopsias de nervios este no vario en pacientes sanos y diabéticos¹⁷.

Glucosilacion: La hiperglicemia da como resultado los productos finales de la glucosidacion

avanzada que actúan en receptores específicos induciendo monocitos y células endoteliales incrementando la producción de citocinas y moléculas de adhesión^{18,19}.

Estrés oxidativo: La diabetes como estado hipermetabólico, promueve elevaciones de la glucosa intracelular, esta reacciona con especies reactivas de oxígeno para formar grupos carbonilos que se unen a proteínas o lípidos y producir glicoxidacion o lipoxidacion²⁰. También los grupos carbonilos unidos a proteínas forman productos finales de la glucosidacion avanzada que contribuyen al estrés oxidativo, además el exceso de glucosa también

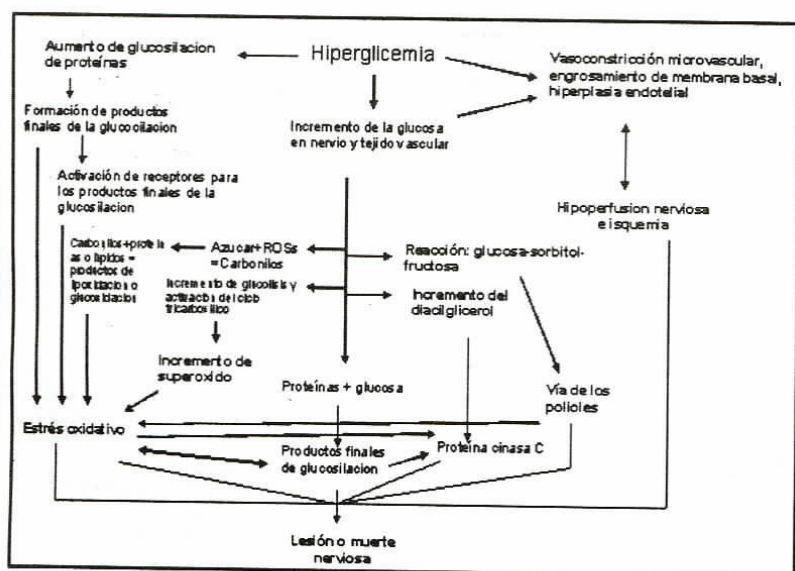


Figura 1. Vías fisiopatológicas de la neuropatía diabética.

incrementa la producción de agentes de reducción (NADH y FADH₂) a través de la glucólisis y el ciclo del ácido tricarbóxico¹⁵.

Factores de crecimiento: Las neurotrofinas promueven la supervivencia neuronal, por inducción de diferenciación morfológica, aumentando la regeneración nerviosa, estimulando la expresión de neurotransmisores y alterando las características fisiológicas de las neuronas, el uso de factor de crecimiento nervioso recombinante humano es controversial y se encuentra aun en etapa preclínica, el factor neurotrófico derivado del cerebro es prometedor²¹.

Peptido-C: Tiene efecto en la actividad de la ATPasa de sodio-potasio, en la síntesis de óxido nítrico endotelial, en la expresión de factores neurotróficos, influye en la degeneración nodal nerviosa en diabéticos tipo 1 y también se une a factores de transcripción e interviene en la apoptosis^{22,23}.

Proteína cinasa C: Esta es una familia de 12 isoenzimas que actúan intracelularmente participando en la transducción, son activadas por fosforilación y se unen al segundo mensajero diacilglicerol. La proteína cinasa C y el diacilglicerol en la hiperglicemia se encuentran elevados en los tejidos aunque en el nervio se ha encontrado en concentraciones normales, pero al aplicar inhibidores de la proteína cinasa C (α1 y α2) se ha demostrado que mejoran la actividad de la ATPasa de sodio y potasio previniendo la disminución del flujo sanguíneo neuronal y las velocidades de conducción nerviosa en modelos animales diabéticos¹².

Mecanismos inmunológicos: Se cree que los diabéticos tipo 2 con neuropatía tienen una inmunoglobulina autoinmune calcio dependiente e independiente del complemento, que induce apoptosis en las células nerviosas²⁴.

Alteraciones Autonómicas

Aunque la neuropatía sensorial-motora es la más frecuente, las neuropatías autonómicas se han incrementado así como el impacto de estas en la morbi-mortalidad. La neuropatía autonómica cardiovascular es causa de morbi-mortalidad en diabetes, la incidencia es de 15% en el tipo 1 y 20% en el tipo 2 y la mortalidad es del 27% a los 10 años de presentarla, debido a la asociación de enfermedad de arterias coronarias y neuropatía autonómica cardiovascular²⁵. La neuropatía autonómica

gastrointestinal es otra de las alteraciones autonómicas y su manifestación principal es la gastroparesia, pero puede afectar desde el esófago hasta el colon y las manifestaciones clínicas van desde reflujo gastroesofágico, malabsorción, constipación, diarrea e incontinencia fecal¹². Alteraciones autonómicas genitourinarias desde disfunción sexual e incontinencia urinaria que alteran importantemente la calidad de vida de los diabéticos²⁶.

CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

Debido a que la etiopatogenia de la neuropatía diabética es compleja y hasta este momento no bien entendida, las clasificaciones clínicas son las más utilizadas (Tablas 1 y 2), además de las mixtas anatomo-clínicas (Tabla 3) y la estadificación de la severidad de la polineuropatía (Tabla 4)^{27,28,2}.

Tabla 1. Clasificación de la neuropatía diabética²⁸

- a) Neuropatías Rápidamente Reversibles.
 - Neuropatía hiperglicémica.
- b) Polineuropatías Generalizadas Simétricas.
 - Sensitivomotoras.
 - Sensorial aguda.
 - Autonómica.
- c) Neuropatías Focales y Multifocales.
 - Craneal.
 - Radiculoneuropatía toracolumbar
 - Focalizada a extremidades.
 - Motora proximal o amiotrofia.

Tabla 2. Clasificación Clínica²⁷

Polineuropatía

- 1.- Sensorial.
 - Sensorial Aguda
 - Sensitivomotora Crónica
 - 2.- Autonómica.
 - Cardiovascular
 - Gastrointestinal
 - Genitourinaria
 - Otras
 - 3.- Motora Proximal (amiotrofia).
 - 4.- Troncal
- #### Mononeuropatía
- Periférica Aislada.
 - Mononeuropatía Múltiple.
 - Periférica Aislada.
 - Troncal.

Tabla 3. Patrón de la neuropatía diabética (Clasificación anatomo-clínica)²

<p>Dependiendo de la extensión de la polineuropatía diabética.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Polineuropatía sensorial simétrica distal. -Neuropatía de fibras largas. -Polineuropatía simétrica dolorosa. -Neuropatía autonómica. <p>Neuropatías focales y multifocales.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Neuropatía craneal. -Neuropatía de extremidades. -Neuropatía diabética proximal de extremidades inferiores. -Neuropatía troncal. <p>Neuropatías no diabéticas más común en el paciente diabético.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Por presión. -Polineuropatía desmielinizante inflamatoria adquirida

Tabla 4. Estadificación de la severidad de la polineuropatía de Dyck²

<p>a) N0 No evidencia objetiva de neuropatía diabética.</p> <p>b) N1 Polineuropatía asintomático</p> <ul style="list-style-type: none"> -N1a: No signos ni síntomas de neuropatía pero anormalidades en la pruebas neurológicas. -N1b: Anormalidades en velocidades de conducción mas anormalidades en el examen neurológico, <p>c) N2 Neuropatía sintomática</p> <ul style="list-style-type: none"> -N2a: Signos, síntomas y anormalidades en las pruebas. -N2b: N2a mas disminución de dorsiflexión de la rodilla. <p>d) N3: Polineuropatía inhabilitante.</p>
--

Un grupo internacional de expertos en neuropatía diabética establecieron las etapas de la neuropatía diabética periférica con fines clínicos y epidemiológicos o como guía para estudios clínicos controlados, estas etapas tienen relación con la estadificación de la severidad de la neuropatía de Dyck. (Tabla 5)²⁹

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de neuropatía diabética considerando que debemos descartar cualquier otra patología antes de establecerlo, el

abordaje diagnóstico para las neuropatías periféricas es una guía práctica, tomando en cuenta que todas estas se manifiestan con alteraciones de la sensibilidad, dolor, debilidad o síntomas autonómicos, pero la evolución clínica varía de uno a otro tipo de neuropatía periférica, además de que hacer el diagnóstico en pacientes que presentan patologías coexistentes es difícil. El cuadro clínico de una neuropatía avanzada que se manifiesta con debilidad distal, ausencia de reflejos tendinosos y dolor o pérdida de sensibilidad en guante o calcetín es fácil de reconocer.

Tabla 5.- Etapas de la neuropatía diabética periférica.

Etapas de la neuropatía	Características
No neuropatía	No signos ni síntomas
Neuropatía clínica <ul style="list-style-type: none"> • Dolorosa crónica • Dolorosa aguda 	<p>Quemante, punzante, sensación de puñalada (puntas de agujas), incremento por las noches, reflejos disminuidos o ausentes.</p> <p>Síntomas severos (hiperestesia) seguidos al inicio de la aplicación de la insulina, signos menores o ausentes.</p>
Dolorosa con completa o parcial pérdida sensorial	Entumecimiento de pies o no síntomas, sensibilidad reducida o ausente, sensibilidad a la temperatura reducida, reflejos ausentes
Complicaciones tardías	Lesiones en pies, deformidades, amputación no traumática

El proceso diagnóstico requiere 3 etapas: En la primera etapa consta como en todo proceso diagnóstico, de un historia clínica, examen físico, exámenes de laboratorio como son exámenes en busca de glucosa y proteínas en orina, en la biometría hemática valorar la cuenta completa de eritrocitos, velocidad de sedimentación de eritrocitos, vitamina B12 y folatos, en la química sanguínea concentración de glucosa sanguínea, función renal, función hepática, hormona estimulante de la tiroides. Si la causa de la neuropatía no es clara a pesar de lo anterior o es una presentación atípica el paciente puede ser referido al neurólogo. En la segunda etapa lo más importante son los estudios neurofisiológicos midiendo la estimulación nerviosa distal y proximal (80% tienen componente axonal y 20% desmielinizante), se debe realizar electroforesis de proteínas séricas, concentración de enzima convertidora de angiotensina, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antineutrófilos y radiografía de tórax. En la tercera etapa los estudios a solicitar dependen de los resultados de los estudios neurofisiológicos (daño axonal o desmielinizante),

como son las proteínas de Bence-Jones en orina, curva de tolerancia a la glucosa, examen del líquido cefalorraquídeo (conteo de células, proteínas y bandas oligoclonales), VIH, anticuerpos antineuronales (Hu, Yo), pruebas para síndrome de Sjogren's, investigar la presencia de carcinoma, linfoma, mieloma solitario mediante estudios radiológicos y por último pruebas en búsqueda de alteraciones genéticas³⁰.

Tomando en cuenta estas etapas diagnósticas y la gran cantidad de estudios que debemos realizar nos damos cuenta de la gran cantidad de patologías que producen neuropatías periféricas, pero enfocándonos en la neuropatía diabética las primeras 2 etapas diagnósticas nos llevan a obtener un gran número de los diagnósticos.

Una variante de la afección nerviosa por la diabetes es la neuropatía diabética del plexo lumbosacro (Síndrome de Bruns-Garland) en el cual la clínica y los estudios de laboratorio y gabinete son indispensables para el diagnóstico, la clínica a investigar en este es desde el sexo (mas frecuente en hombre), semiología del dolor, la evolución de la debilidad que presenta el paciente, pérdida de peso (>10-20 kg) y dentro de los estudios de laboratorio y gabinete a investigar están la electromiografía y velocidades de conducción nerviosa, examen del líquido cefalorraquídeo. La biopsia de nervio que raramente ayuda al tratamiento y sólo sirve para hacer diagnósticos diferenciales³¹.

Diagnóstico diferencial

Algunas de las causas de neuropatías periféricas agudas son: El síndrome de Guillain-Barre, Porfiria, Difteria, Neuropatía sensorial idiopática aguda, pacientes críticamente enfermos, falla renal, paraneoplásicas, enfermedad celiaca, sarcoidosis, HIV, lepra, amiloidosis, enfermedad de Fabry's, neuropatías sensoriales hereditarias, enfermedad de Tangier, neuropatías tóxicas (antirretrovirales, antineoplásicos, antibióticos, alcohol, piridoxina, arsénico, etc.), autoinmunes (neuropatías asociadas con gamopatías monoclonales, lupus, Sjogren's, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, neuropatías por vasculitis) y crioglobulinemia.^{29,32}

Diferencias clínicas y electrofisiológicas de las neuropatías agudas y crónicas.

Las características clínicas y electrofisiológicas que se observan en las neuropatías sensoriales-

motoras, clasificándolas en agudas y crónicas son importantes para diferenciar algunos puntos importantes dentro de la evolución de las neuropatías. (Tabla 6)²

Tabla - 6 Características de las neuropatías sensoriales-motoras agudas y crónicas.

	Agudas	Crónicas
Inicio	Rápido	Gradual
Síntomas	Dolor urente intenso, pérdida de peso	Dolor urente, parestesias, entumecimiento, pérdida de peso inusual
Severidad de síntomas	+++	0 a ++
Signos	Alteraciones sensoriales leves y alteraciones motoras inusuales	Perdida sensorial en guante o calcetín, ausencia de reflejo Aquiles
Otras complicaciones por la diabetes	inusuales	Se incrementa la prevalencia
Electrofisiología	Normales o ligeramente anormales	Anormalidades inusuales en nervios motores y sensoriales
Historia natural	Recuperación completa a los 12 meses	Los síntomas y signos pueden persistir intermitentemente por años y presentan el riesgo de ulceraciones en pies

TRATAMIENTO

El riesgo de neuropatía y otras complicaciones se pueden disminuir por un buen control de glicemia tanto en diabetes tipo 1 y 2^{4,33,34}. En cuanto al tratamiento farmacológico se han utilizado fármacos como los inhibidores de la aldosa reductasa con el objetivo de reducir la actividad de la vía de los polioles³⁵. De estos el *sorbinil* no ha mostrado eficacia; sin embargo, el *tolrestat* y *statil* parecen ser prometedores³⁶. Estos últimos han demostrado regresión de los hallazgos anatómicos a nivel nodal, regeneración de fibras nerviosas y disminución del dolor³⁷.

Gran número de tratamientos han mostrado ser eficaces, entre ellos se encuentran: a) antidepressivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina, anticonvulsivos, mexiletina, tramadol, levodopa, ácido gamalinoléico, ácido alfa lipóico, dextrometorfan, capsaicina, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y acupuntura³⁸.

Al compararse diversos tratamientos no se encontró diferencia significativa entre gabapentina y amitriptilina³⁹ y entre carbamacepina, nortriptilina y flufenacina⁴⁰. Se han encontrado inconsistentes resultados con la fenitoina⁴¹. El en caso del topiramato se ha observado una considerable disminución del dolor pero un 28% de los pacientes se retiraron del estudio por efectos adversos⁴². Lamotrigina ha demostrado ser más efectiva que placebo⁴³.

El tramadol demostró una disminución del dolor clínica y estadísticamente al ser comparado con placebo⁴⁴. El dextrometorfan a dosis altas reduce el dolor pero su empleo se limita debido a los efectos secundarios observados⁴⁵.

La Gabapentina es un anticonvulsivante estructuralmente relacionado al neurotransmisor GABA, ha mostrado alivio del dolor por neuropatía diabética, además de presentar una disminución de los trastornos del dormir. Para tal efecto, la dosis diaria es de 900 a 3600 mg⁴⁶. Gabapentina es la única con licencia para uso en dolor neuropático en el Reino Unido⁴⁷.

De igual forma, la oxcarbacepina en un estudio abierto demostró ser eficaz en el tratamiento de neuropatía diabética simétrica y bien tolerada a dosis de 900 a 1200 mg al día⁴⁸.

Anticonvulsivantes de reciente introducción y que han demostrado una reducción significativa del dolor que acompaña a la neuropatía diabética dolorosa como la pregabalina. Este fármaco es un ligando alfa2-delta con actividad analgésica, anticonvulsiva y ansiolítica. Reduce la entrada de calcio a las terminales nerviosas y la liberación de neurotransmisores (glutamato, noradrenalina y sustancia P). Ha mostrado reducción del dolor con dosis de 300 mg/día escalándola en 1 o 2 semanas, comparada con placebo^{49,50}. En el caso neuromoduladores como la pregabalina se ha encontrado buen alivio del dolor, mejoría en el sueño y del estado de ánimo⁵¹.

La lidocaina intravenosa a dosis de 5 mg/kg fue significativa para la reducción del dolor al compararse con solución salina⁵². Fármacos como la mexiletina también han sido empleados⁵³. Lidocaina al 5% en parches la cual ha mostrado que después de 3 semanas de tratamiento disminuye un 30% del dolor en 2 tercios de los pacientes tratados, además de mejorar la calidad de vida⁵⁴.

Dentro de los diferentes fármacos estudiados para la neuropatía diabética, el grupo de los antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes y capsaicina tienen un nivel de recomendación A, para la lidocaina en parches un nivel B, y a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina un nivel C⁵⁵.

CONCLUSIÓN

La neuropatía diabética desde su definición impone retos al clínico, debido a que el descartar la amplia gama de factores que pueden producir

neuropatías periféricas representa un ejercicio diagnóstico apasionante. El abordaje diagnóstico que se presenta en esta revisión es tan amplio debido a que está dirigido a todos los tipos de neuropatías periféricas, pero en la neuropatía diabética al realizar una historia clínica y examen físico adecuados el diagnóstico se puede realizar sobretodo en los casos floridos y el reto aumenta con los casos atípicos. Cabe mencionar que las manifestaciones neuropáticas pueden ser la forma de debutar de la diabetes ya que el paciente no se sabía diabético hasta que inicia dicha sintomatología. Respecto a los datos epidemiológicos esta patología nos presenta otro reto importante debido a que las clasificaciones presentadas son divergentes en algunos casos y el establecer una sola para dirigir el estudio, tratamiento y la investigación clínica y preclínica es imperativo. El establecer acuerdos respecto a este aspecto es muy importante para realización de estudios bien dirigidos.

Esta entidad es apasionante debido a que el diabético y el factor detonante de los eventos fisiopatológicos "la hiperglicemia", pone de manifiesto la necesidad de un buen control glicémico para limitar los daños neurovasculares que se desprenden del control inadecuado de esta. Los diferentes mecanismos moleculares implicados hacen de esta patología un área importante para la investigación preclínica y clínica en la búsqueda de sustancias que puedan limitar el daño y disminuir la sintomatología que puede llegar a ser incapacitante.

El amplio arsenal terapéutico del que se dispone en la actualidad es resultado del gran interés clínico que despierta esta patología dolorosa y en el campo de la medicina del dolor la investigación para ofrecer fármacos con mayor eficacia y menores efectos secundarios continua creciendo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Boulton AJM, Gries FA, Jervell J. Guidelines for the diagnosis and out patient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.* 1998;15:917-931.
- 2.- Boulton AJM. Diabetic Somatic Neuropathies. *Diabetes Care* 2004;27:1458-1486.
- 3.- Aguilar Rebolledo F. Neuropatía Diabética, segunda edición, editorial Distribuidora y Editora Mexicana S.A. de C.V. Capítulo 1 y 4, páginas 1 y 47.
- 4.- Schmader KE. Epidemiology and impact on Quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *C J Pain* 2002; 18: 350-354.
- 5.- Yung MJ, Boulton AJM, Macleod AF. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United

- Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150-154.
- 6.- Vinik AI, Park TS, Stansberry KB. Diabetic Neuropathies. *Diabetologia* 2000;43:957-973.
- 7.- Diabetes control and complications Trial Research Group. 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.
- 8.- Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabete Metab.* 1977;3:97-107.
- 9.- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J. et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
- 10.- Spruce J. Potter and D. V. Coppini. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabet Med* 2003; 20:88-98.
- 11.- Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev* 1999;7:245-252.
- 12.- Duby Jeremiah John, Cambell R. Keith, Setter Stephen M, White John R, Rasmussen Kristin A. Diabetic neuropathy: An intensive review. *AM J Health-Syst Pharm* 2004;61:160-76.
- 13.- Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy; intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study Cohort. *Diabetes Care* 1999;22:1479-1486.
- 14.- Britland ST, Young RJ, Sharma AK. Relationship of endoneurial capillary abnormalities to type and severity of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1990;39:909-913.
- 15.- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820.
- 16.- Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev. Neurobiol.* 2002;50:325-392.
- 17.- Sundkvist G, Dahlin LB, Nilsson H, Eriksson KF, Lindgarde F, Rosen I, Lattimer SA, Sima AA, Sullivan K, Greene DA. Sorbitol and myoinositol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance. *Diabet. Med.* 2000;17:259-268.
- 18.- King RH. The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. *Mol. Pathol.* 2001;54:400-408.
- 19.- Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation end products. *J Intern Med* 2002;251:87-101.
- 20.- Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications; a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999;48:1-9.
- 21.- Wellmer A, Misra VP, Sharief MK, Kopelman PG, Anand P. A double-blind placebo-controlled clinical trial of recombinant human brain-derived neurotrophic factor (rhBDNF) in diabetic polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6:204-210.
- 22.- Sima AA. C-Peptide and diabetic neuropathy. *Expert Opin Investg Drugs* 2003;12:1471-1488.
- 23.- Cotter MA, Ekberg K, Wahren J, Cameron NE. Effects of proinsulin C-peptide in experimental diabetic neuropathy: vascular actions and modulation by nitric oxide synthase inhibition. *Diabetes* 2003;52:1812-1817.
- 24.- Srinivasan S, Stevens MJ, Sheng H, Hall KE, Wiley JW. Serum from patients with type 2 diabetes with neuropathy induces complement-independent, calcium-dependent apoptosis in cultured neuronal cells. *J Clin Invest* 1998;102:1454-1462.
- 25.- Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: Clinical manifestations and measurement. *Diabetes Rev.* 1999;7:342-357.
- 26.- Dey J, Shephard DM. Evaluation and treatment of erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2002;77:276-282.
- 27.- Boulton AJM, Malik RA. Diabetic neuropathy. *Med Clin N AM* 1998;82:909-929.
- 28.- Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997;46:(suppl 2):s54-s57.
- 29.- Boulton AJM, Gires FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 1998;15:508-514.
- 30.- Hughes Richard AG. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002;324:466-469.
- 31.- Llewelyn J Garreth. The diabetic neuropathies: Types, diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(suppl II):ii15-ii19.
- 32.- Brannagam Thomas H. III. Peripheral Neuropathy Pain: Mechanisms and Treatment. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 2003;5:61-71.
- 33.- Jeremiah John Duby, R Keith Campbell, Stephen M. Setter, John Raymond White and Kristin A. Rasmussen. Diabetic neuropathy: An intensive review. *Am J Health-Syst. Phar,* 2004;61:160-176.
- 34.- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-853.
- 35.- Clark C.M. Jr., Lee D.A. Prevention and treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacotherapy* 1994;14:689-607.
- 36.- Gill JS The efficacy of aldose reductase inhibitor, ponalrestat on diabetic neuropathy. *Diabete Metab* 1990;16:246-302.
- 37.- Van Gerven JM The efficacy of aldose reductase inhibitors in the management of diabetic complications. Comparison whit intensive insuline treatment and pancreatic transplantation. *Drugs Aging* 1995;6:9-28.
- 38.- Zachary Simons and Eva L. Feldman. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2002;15:595-603.
- 39.- Morello CM, Leckbraund SG, Stoner CP, Effect of gabapentin compared to amitriptyline on pain in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1998; 47:134.
- 40.- Gomez Prez FJ, hoza R, Rios JM. Nortriptyline fluphenazine vs carbamezepinein in the symptomatic teatment of diabetic neuropathy. *Arch Med Res* 1996;27:525-529.
- 41.- Collins SL, Moore A, McQuay HJ, Wiffen P. Anti-depressants and anticonvulsivants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systemic review. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:449-458.

- 42.- Edwards K, Glantz MJ, Button J, Efficacy and safety of topiramate in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind placebo-controlled study. *Neurology* 2000;54:81.
- 43.- Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505-509.
- 44.- Harati Y, Gooch C, Swenson M. Double-blind randomized trial tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-1846.
- 45.- Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, et al. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997;48:1212-1218.
- 46.- Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-1836.
- 47.- Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A, Gabapentine adjunctive therapy in neuropathic pain states. *C J Pain* 1996;12:56-58.
- 48.- Beydoun A, Kobetz SA, Carrazana EJ. Efficacy of Oxcarbazepine in the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. *C J Pain* 2004;20:174-178.
- 49.- Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-638.
- 50.- Sharma U, Iacobellis D, Glessner C, Moore J, Yung JP, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin effectively relieves pain in two studies with painful diabetic peripheral neuropathy. *American Pain Society Atlanta, November 2-5, 2000.*
- 51.- Iacobellis D, Allen R, Lamoreaux L, A double-blind, placebo-control trial of pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Neurology* 2000;54:177.
- 52.- Kastrup J, Petersen P, Dejard A, Angelo H, Hilstead J, Intravenous lidocaine infusion: a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Pain* 1987;28:69-75.
- 53.- Jarvis B, Couked AJ, Mexiletine a review of its therapeutic use in painful diabetic neuropathy. *Drugs* 1998;56:691-707.
- 54.- Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, Vaughan JP, Lodewick PA, Dworkin RH. Effectiveness, Tolerability, and impact on Quality of life of the 5% Lidocaine Patch in Diabetic Polyneuropathy. *Arch Neurol* 2004;61:914-918.
- 55.- Warren P, Newton, Linda Collins. What is best treatment for diabetic neuropathy?. *The Journal of Family Practice* 2004;53:403-407. **BMJ**

Microcápsula Médica

MÁS GRASAS, MENOS ATAQUES EPILÉPTICOS

La llamada dieta "ketogénica" busca que las grasas reemplacen a la glucosa como fuente de energía.

Una dieta abundante en grasas puede reducir significativamente o eliminar los ataques epilépticos en los niños que los padecen, según una nueva investigación.

Médicos del Hospital Great Ormond Street de Londres, en el Reino Unido, analizaron si una dieta rica en lípidos pero pobre en carbohidratos, conocida como "ketogénica", podía tener más efecto en el tratamiento de la epilepsia que los medicamentos. De 14 niños que fueron sometidos a ese régimen alimentario durante tres meses, más de la mitad registró una reducción del 50% en los ataques epilépticos.

En cuatro casos, la frecuencia de los episodios disminuyó un 75%.

Los padres afirmaron que los niños también se volvieron más cuidadosos y responsables a la hora de comer.

Ahora los científicos planean comparar dos maneras de realizar la dieta ketogénica.

En uno de los casos, la idea es que los lípidos provengan de alimentos naturalmente grasos como la crema, la manteca y el aceite.

En el otro se plantea la posibilidad de que parte de las grasas se ingieran normalmente y parte se incorporen por medio de suplementos de triglicéridos.

Helen Cross, neuróloga del Hospital Great Ormond Street, afirmó: "Los primeros hallazgos de este y otros estudios demuestran que la dieta funciona, a veces con una marcada reducción de los ataques epilépticos".

"Sin embargo -añadió-, aún debemos encontrar una alternativa para los casos más severos de la enfermedad".

La dieta ketogénica comenzó a ser desarrollada en la década de los años 20 con el objetivo de alterar el metabolismo para que las grasas suplanten a la glucosa como principal fuente de energía.

Este régimen genera una sustancia denominada cetona, que es la que contribuye a disminuir los ataques epilépticos.

fuentes: www.encolombia.com/medicina/congresos/masgrasas-menosataques.htm