

ACTUALIZACIÓN DE CONSENSO DE NEUROPATÍA DIABÉTICA

Bahía Blanca, 29 de mayo de 2009.

Comité de Neuropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes.

Coordinadora del Comité de Neuropatía: Dra. Raquel Urdaneta.

Grupo I: Clínica y clasificación

Coordinador: Dr. Abel Weinmeister

Participantes: Dra. Claudia Flores

Dra. Concepción García

Dra. María Alejandra Gertiser

Grupo 2: Diagnóstico

Coordinador: Dr. Darío Rímoli

Participantes: Dra. Marcela Giménez Rey

Dr. Miguel Miranda

Dra. Raquel Urdaneta

Grupo 3: Tratamiento

Coordinador: Dr. Carlos Santillán (h)

Participantes: Dr. David Arias

Dra. Graciela Fuente

Dra. Fernanda Huber

NEUROPATÍA DIABÉTICA, CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La neuropatía diabética (ND) es la más común de las complicaciones crónicas de la diabetes, que afecta a más del 50% de los pacientes.^{5,6}

Abarca un grupo de síndromes clínicos y subclínicos con diferentes manifestaciones caracterizados por daño focal o difuso del sistema nervioso somático y/o autónomo.¹⁻³

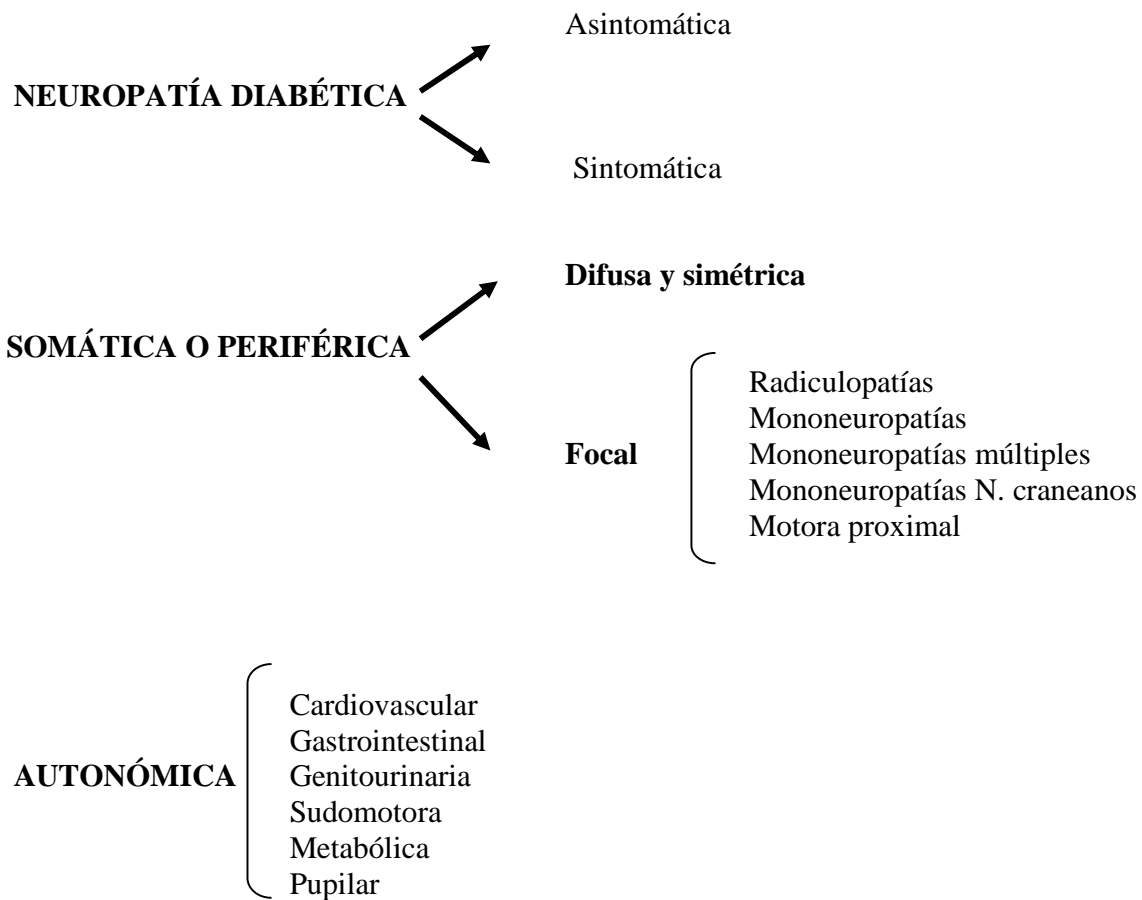
El reconocimiento temprano y el manejo adecuado son importantes por varios motivos:

- Puede presentarse una neuropatía no diabética en diabéticos.
- Existen tratamientos específicos para la neuropatía sintomática.
- Un porcentaje mayor del 50% puede ser asintomático, estos pacientes tienen mayor riesgo de lesión, de amputación y de mortalidad.
- La neuropatía autónoma puede ser multisistémica. Si existe disautonomía cardíaca, el riesgo de muerte súbita se eleva.⁶

CLASIFICACIÓN

La ND se ha clasificado de diversas maneras, de acuerdo con las fibras nerviosas afectadas, en motora y sensitiva; en relación con su topografía, en focal y difusa, o por la existencia de síntomas, en sintomática o asintomática. En más de la mitad de los casos, la neuropatía es **asintomática** y convierte al paciente de forma silenciosa en una víctima de complicaciones devastadoras, algunas veces porque es silente y otras, porque sus manifestaciones heterogéneas son de difícil interpretación.⁴

Desde el punto de vista práctico, es fácil enfocar la neuropatía de la siguiente forma:



NEUROPATIA PERIFÉRICA (NP)

La (NP) difusa y simétrica debe ser investigada al momento del diagnóstico en el paciente diabético tipo 2 y a los cinco años de evolución en el diabético tipo 1. El diagnóstico de NP se realiza con la investigación de síntomas, signos, evaluación electrofisiológica y de los umbrales sensoriales.

La signosintomatología más frecuente es el dolor, se presenta entre el 54 y el 75% de los pacientes⁸, generalmente con distribución simétrica y distal, en forma de botas o guantes, con característica urente o lancinante, de predominio nocturno y se exacerba con el reposo; puede acompañarse de parestesias o disestesias que son expresadas como hormigueos, pinchazos, entumecimiento, falsa percepción de frío-calor, sensación de caminar sobre algodones. En otras ocasiones, se pueden presentar la hiperalgesia, alodinia (dolor producido por estímulos normalmente no dolorosos) o hipoestesia.

El examen de los miembros inferiores usualmente revela pérdida de la sensibilidad táctil, termoalgésica y palestésica.

Si bien la polineuropatía diabética (PND) es predominantemente sensitiva, los pacientes suelen referir disminución inespecífica de la fuerza muscular, particularmente de los miembros inferiores, también a predominio distal. Es frecuente la presencia de atrofiás de los músculos de los pies, hipotonía, hiperreflexia o arreflexia

También puede evidenciarse disfunción autonómica de las extremidades a través de cambios en la temperatura de los pies, dilatación de las venas dorsales del pie (en ausencia de enfermedad vascular periférica obstructiva), piel seca e hiperqueratosis.

NEUROPATÍA FOCAL

- **Radiculopatía troncal:** afecta a pacientes de edad mediana y mayores. El dolor es la principal manifestación y puede tener un comienzo agudo o desarrollarse en meses. El dolor es de característica quemante, con exacerbación nocturna e hiperestesia cutánea. Aparece en tórax inferior o pared abdominal y usualmente es unilateral. Generalmente los síntomas se resuelven entre los 4 y 6 meses.
- **Mononeuropatías:** en este grupo se encuentran las neuropatías por atrapamiento o compresión, tales como síndrome del túnel carpiano, neuropatía cubital, neuropatía radial, la neuropatía del peroneo y neuropatía del femorocutáneo lateral.
- **Mononeuropatías craneales:** son poco frecuentes y ocurren en individuos mayores con una larga evolución de la enfermedad. Están constituidas por las neuropatías oculares (pares craneales III, IV y VI), neuropatía facial (VII par craneal) y menos frecuentemente, nervios olfatorio y óptico.
- **Amiotrofia diabética o neuropatía motora proximal:** típicamente ocurre en diabéticos tipo 2 de larga evolución. Presenta severo dolor y atrofia, y debilidad proximal uni o bilateral. Puede presentar afectación sensitiva. Puede ser simétrica o asimétrica.

NEUROPATÍA AUTONÓMICA

- **Neuropatía autonómica cardíaca (NAC):**⁹ es la forma más importante clínicamente y mejor estudiada. Los reportes de prevalencia varían ampliamente de acuerdo con los métodos de estudio empleados. La presencia de NAC puede limitar la capacidad de ejercicio del individuo e incrementar el riesgo de un evento adverso cardiovascular durante su práctica.
 - La taquicardia de reposo puede estar indicando NAC (>100 latidos por minuto) con el paciente estable y previo al reposo de diez minutos (esto obliga a descartar previamente otras patologías como el hipertiroidismo, síndromes febriles e insuficiencia cardíaca).
 - La hipotensión ortostática, caída de la presión arterial (sistólica >20 mmHg o diastólica >10 mmHg) en respuesta al cambio postural de posición decúbito a supino, con falta de taquicardia compensadora. Los síntomas pueden ser mareos, debilidad, fatiga, visión borrosa y cervicalgia. Puede presentarse enturbiamiento de la conciencia y síncope.
 - La intolerancia al ejercicio, hay respuesta disminuida de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca frente al ejercicio. La fracción de eyección decrece, existe disfunción sistólica y un llenado de fin de diástole insuficiente que

limita el ejercicio. En los pacientes en los que se sospeche NAC, se deberá hacer un test de estrés antes de iniciar un programa de ejercicios.

- La labilidad cardiovascular intraoperatoria: no existe una compensación adecuada a la vasodilatación anestésica. Existen reportes de mayor hipotermia intraquirúrgica. Se observa disminución del metabolismo de algunas drogas y retraso en la cicatrización. Dificultades en el retiro de la asistencia respiratoria mecánica. Es importante la advertencia al anestesista.
- Infarto agudo de miocardio silente - síndrome de denervación: síntomas tales como fatiga inexplicable, confusión, cansancio, edema, hemoptisis, náuseas y vómitos, diaforesis, arritmias, tos, disnea, o síntomas atípicos (omalgia o epigastralgia) pueden orientar a IAM silente y mayor riesgo de muerte súbita.^{10, 11}

- **Neuropatía autonómica gastrointestinal (NAG)**: tiene una frecuencia de entre el 20 al 30%. Con la utilización de métodos complementarios se incrementa al 100% en diabéticos de más de 20 años de evolución.³ Las dos manifestaciones más importantes son la gastroparesia y la diarrea.

- El compromiso esófago-gástrico puede ser asintomático o presentarse como sensación de plenitud posprandial, náuseas, vómitos, pirosis y regurgitaciones. Es importante relacionarlo con la inestabilidad glucémica inexplicable. Saciedad temprana y anorexia. Los episodios de náuseas y vómitos pueden ser cíclicos.
- La diarrea es evidente en el 20% de los diabéticos, particularmente con disautonomía. Puede presentarse con urgencia. Puede haber sobrecrecimiento bacteriano.
- La constipación puede ser de leve a severa, y a veces puede alternar con diarrea.
- La incontinencia anal puede presentarse con diarrea o sin ella y afecta la calidad de vida.
- Ausencia de reflejo gastrocólico, en ocasiones puede predisponer al megacolon.

- **Neuropatía autonómica genitourinaria**: se desconoce la prevalencia cierta, ya que muchos de estos pacientes son asintomáticos, pero se mencionan cifras de hasta el 45%. Las manifestaciones más importantes son la vejiga neurogénica y la disfunción sexual.

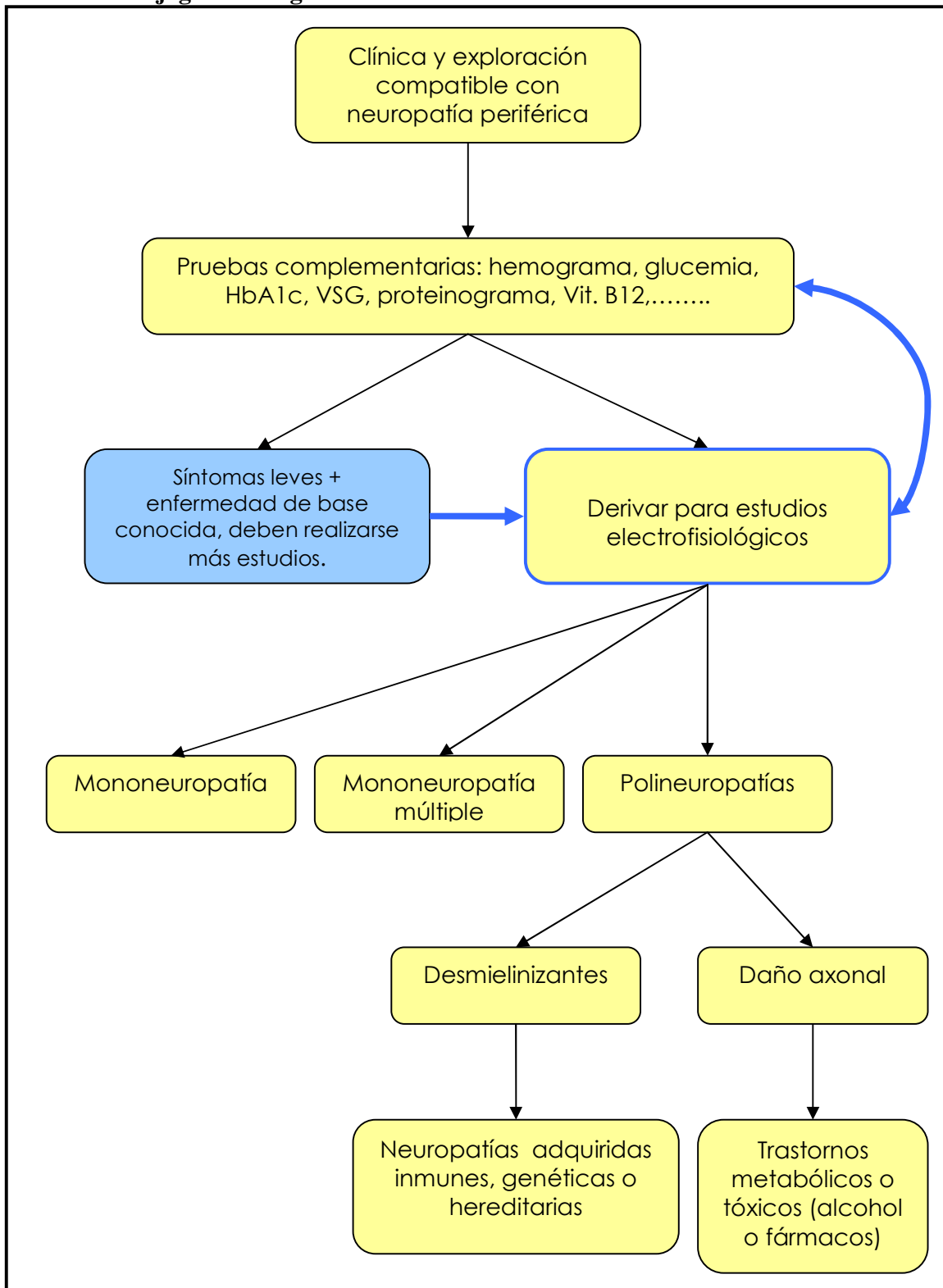
- Vejiga neurogénica: se caracteriza por la pérdida de sensación del órgano debido a la disminución de sensibilidad a la distensión. Los síntomas suelen aparecer en forma insidiosa, aumentando lentamente, con una disminución de la frecuencia de las micciones, especialmente de las nocturnas, con la aparición de un signo importante que es el aumento del volumen de la primera micción matinal por encima de los 400 cm³. La vejiga neurogénica es una vejiga hipotónica, y la presencia de residuo miccional predispone a infecciones urinarias recurrentes, incluyendo pielonefritis, que puede acelerar o exacerbar una falla renal.⁹

- Disfunción sexual en hombres: en diabéticos es una de las características clínicas más frecuentes de la neuropatía autonómica. Consiste en la alteración de la erección y de la eyaculación. La disfunción sexual eréctil es definida como la inhabilidad consistente para lograr y mantener una erección que permita una cópula sexual satisfactoria. Debe estar presente durante varios meses y en más del 50% de las ocasiones.
 - Disfunción sexual en mujeres: se presenta con deseo sexual disminuido, anorgasmia y dispareunia (por inadecuada lubricación vaginal).
- **Neuropatía autonómica metabólica**
 - Hipoglucemia asociada a falla autonómica: existe disminución de la percepción de los síntomas de hipoglucemia debido a la reducción de la actividad del sistema nervioso autónomo, luego de una hipoglucemia reciente. Esta falta de respuesta contrarreguladora ocurre en aquellos pacientes que tienen un control metabólico estricto. Hay mayor riesgo de hipoglucemia severa.
 - Apercepción de la hipoglucemia: no se ha encontrado una relación causal entre la hipoglucemia desapercibida (*unawareness*) y la neuropatía autonómica.
 - **Neuropatía autonómica pupilar**: los pacientes diabéticos presentan una respuesta ausente o disminuida al reflejo fotomotor, con disminución del reflejo de acomodación.
 - **Neuropatía autonómica sudomotora**: se manifiesta por anhidrosis, intolerancia al calor, alteraciones del gusto y piel seca. Puede haber sudoración excesiva de la mitad superior del tronco con anhidrosis de la mitad inferior.

Diagnóstico de neuropatía diabética

El diagnóstico de neuropatía diabética debe contemplar la exclusión de otras neuropatías no diabéticas, las cuales pueden estar presentes en las personas con diabetes.^{11, 12} La sospecha clínica debe confirmarse, además, con estudios electrofisiológicos cuantitativos, sensitivos, motores y pruebas de función autonómica. Es conveniente enfatizar la importancia de un diagnóstico precoz a los efectos de poder brindar una intervención terapéutica temprana, en etapas en que el daño neural aún es potencialmente reversible. La exploración exclusivamente clínica es simple y práctica, aunque poco sensible, y debería ser complementada con estudios electrofisiológicos, más sensibles y objetivos (Consenso ALAD).

Cuadro 1. Flujograma diagnóstico



Procedimientos de evaluación diagnóstica en la neuropatía diabética

En la evaluación de pacientes para una detección precoz de neuropatía diabética, se deben tener en cuentas las siguientes pautas:

- Valoración clínica de los signos y los síntomas.
- Medición de la sensibilidad táctil, vibratoria y termoalgésica:
 - La sensibilidad táctil se determina con el monofilamento de 10 g (5,07), la térmica con frío-calor, la vibratoria con el diapasón 128 o con el *biothesiometer* y la dolorosa, con aguja. Todas estas pruebas deben ser tomadas en ambos miembros inferiores en 4 puntos (cabeza de 1°, 3° y 5° metatarsianos y pulpejo de Hallux).
 - Se considera patológico la ausencia de sensibilidad en 3 de 4 puntos explorados.
- Reflejos osteotendinosos:
 - Incluyen la exploración de los reflejos patelares, aquilianos, tricipital, bicipital y cúbito pronador. Se ha descrito un *score* para determinar su compromiso:
 - 0: arreflexia.
 - 1: hiperreflexia.
 - 2: reflejo normal.
 - 3: reflejo vivo.
 - 4: hiperreflexia.
- Fuerza muscular:
 - La determinación se realiza con el test de fuerza manual de Kendall y/o dinamómetro, del *Medical Research Council* (MRC), a partir del siguiente *score*:
 - 5/5: normal.
 - 4/5: movimiento posible contra la fuerza del examinador.
 - 3/5: movimiento posible contra gravedad.
 - 2/5: movimiento posible en el plano horizontal.
 - 1/5: contracción muscular sin movimiento.
 - 0/5: no contracción muscular.

- Mediciones electrofisiológicas: incluyen la velocidad de conducción nerviosa, electromiografía convencional, latencia de la onda F, potenciales evocados y pruebas especiales (de la función autonómica y QST).
 - Neuroconducción motora:
 - Se exploran por lo menos 8 (ocho) nervios motores, mediano y cubital en miembros superiores (MMSS), ciaticopoplíteo externo (CPE) y tibial posterior en miembros inferiores (MMII). Esto debido a la posibilidad frecuente de atrapamiento de mediano y CPE.
 - Se valora la velocidad de conducción, morfología y amplitud del potencial de acción muscular compuesto (CMAP).
 - Se considera patológico la caída en la velocidad de conducción más allá de los 2 desvíos estándares (DS) del límite inferior tolerado como normal, nomencado por cada laboratorio para edad y talla, y/o la morfología dispersa del CMAP y/o la reducción de amplitud del CMAP al 50%.
 - Neuroconducción sensitiva:
 - Deben explorarse por lo menos 2 nervios sensitivos, tales como surales bilaterales.
 - Se valora la velocidad de conducción, morfología y amplitud del potencial de acción sensitivo (SNAP).
 - Se considera patológico la caída en la velocidad de conducción más allá de 2 DS del límite inferior tolerado como normal, nomencado por cada laboratorio para edad y talla, y/o la reducción de amplitud del SNAP al 50%.
 - Respuestas tardías (onda “F”)
 - Debe evaluarse en por lo menos 1 nervio motor de MMSS y 1 nervio motor de MMII. Esta respuesta paradigma de la neuroconducción proximal permite conocer la afectación proximal focal.
 - Se valorará la latencia y su aparición.
 - Se considera patológico la prolongación de la latencia de “F”, más allá de los 3 DS estandarizados por cada laboratorio para edad y talla, como normal, y/o ausencia de ésta.
 - Respuestas tardías (reflejo bulbocavernoso, RBC)
 - Debe registrarse en rafe perineal con estímulo en el nervio pudendo a nivel dorsal peneano o clitorídeo en la mujer. Esta respuesta permite conocer afectación de la función autonómica sexual.
 - Se valorará la latencia y aparición de dicho reflejo.
 - Se considera patológico la prolongación de la latencia de “F”, más allá de los 3 DS estandarizado por cada laboratorio para edad y talla, como normal, y/o ausencia de éste.
 - Detección electromiográfica
 - Deberá realizarse con electrodo de aguja, en por lo menos 4 músculos, seleccionándolos entre distales y proximales, derechos e izquierdos de MMSS e MMII.

- Se considera patológico la aparición de signos denervatorios, a saber: trazado con reducción del reclutamiento motoneuronal (no interferencial), presencia de signos de reinervación (potenciales de unidad motora –PUM– polifásicos, amplitud aumentada, bifásicos y trifásicos).
- QST (Quantitative Sensory Testing)
 - Deberá realizarse en por lo menos 2 miembros (uno superior y otro inferior), se considerará patológico la desviación de los umbrales sensitivos táctiles, térmicos 2 DS de la mediana determinada como normal por el laboratorio. Este test permite observar la funcionalidad de las fibras finas amielínicas.
- Biopsia de piel (fibras nerviosas epidérmicas).

Grados de severidad de la polineuropatía diabética²⁵

Para evaluar la severidad de la polineuropatía diabética, se dispone de la siguiente escala:

N0: sin evidencia de neuropatía diabética.

N1: polineuropatía asintomática.

N1a: sin síntomas o signos pero con pruebas anormales.

N1b : pruebas anormales + examen neurológico patológico.

N2: neuropatía sintomática. N2a: síntomas, signos y pruebas anormales. N2b: N2a + debilidad marcada en la dorsiflexión del tobillo.

N3: polineuropatía discapacitante.

Aclaración: en caso de determinarse la presencia de sólo una serie de datos positivos (por ejemplo, solo parestesias y/o dolor), con evaluación electrofisiológica convencional negativa, es menester descartar patología de fibra fina mediante el QST descripto precedentemente o eventual biopsia de piel.

Diagnósticos diferenciales

Si la clínica lo amerita, con una evolución fuera de lo habitual y a los efectos de considerar otros diagnósticos diferenciales, realizar *screening* para otras neuropatías, mediante determinaciones humorales, a saber: tóxicos (metales pesados, talio) anticuerpos antimielina (AcGM1, AcGM2, AcGQ1b), uremia, porfobilinógeno, vit. B12, VDRL, HIV, hormonas tiroideas. Considerar también vasculitis, neoplasias, alcoholismo, amiloidosis, compresivas, desmielinizantes, etc.

En el peor de los casos y ante la duda diagnóstica, deberá recurrirse como último elemento a la biopsia de nervio, tomando el nervio sensitivo sural.

Neuropatía diabética autonómica (NDA)

Si bien puede afectar todo el organismo, dada la distribución en él del SNA, la manifestación más estudiada, a raíz de su asociación con mal pronóstico vital además del deterioro en la calidad de vida¹⁴, y la existencia de pruebas estandarizadas para su diagnóstico y seguimiento, es la neuropatía autonómica cardiovascular (NAC)⁹.

La positividad de estas pruebas debe hacer sospechar la existencia de la NDA en otros órganos y sistemas¹¹. A su vez, la presencia de signos y/o síntomas de neuropatía autonómica no cardiovascular obliga a la búsqueda de esta última.

Clasificación de la NDA

1. Cardiovascular.
2. Gastrointestinal (NAGI): esofágica, gastroparesia, constipación, diarrea.
3. Disfunción sexual.
4. Vejiga neurogénica.
5. Trastornos sudomotores.
6. Alteraciones pupilares.
7. Hipoglucemias desapercibidas.
8. Fallas en la contrarregulación ante hipoglucemias.

Si bien los síntomas de NDA pueden estar ausentes durante muchos años luego del diagnóstico de diabetes. La disfunción autonómica subclínica, detectada mediante diferentes estudios (electrofisiológicos o clínicos), puede encontrarse desde el comienzo en diabetes tipo 2 y a tan solo 2 años del diagnóstico en diabetes tipo 1¹⁵.

La prevalencia de la NDA es discordante, según los distintos autores (del 7,7% al 90%), esta depende entre otras cosas de la presencia o ausencia de signos y síntomas, tanto como del tipo y número de test utilizados para su diagnóstico¹⁶, así como del criterio para definir NDA.

Neuropatía autonómica cardíaca (NAC)

Considerada una de las complicaciones más serias de la diabetes, se manifiesta mediante anomalías en el control de la variación de la frecuencia cardíaca, así como en alteraciones en el control de la TA ante exigencias fisiológicas. No obstante, la alteración en la variabilidad de la frecuencia cardíaca es el más precoz indicador de NAC.¹⁷⁻¹⁹ En una revisión de varios estudios epidemiológicos, se observó que la mortalidad a 5 años es 5 veces mayor en pacientes diabéticos con NAC que en aquellos sin esa complicación.²⁰

Manifestaciones clínicas (son siempre tardías y la NAC debe buscarse en el paciente asintomático).

- Taquicardia de reposo.
- Intolerancia al ejercicio.
- Hipotensión ortostática.
- Isquemia silenciosa.

Diagnóstico de NAC: la batería de 5 test no invasivos propuesta por Ewing en los 70 ha acumulado suficiente evidencia sobre su validez y especificidad en estos años.²³ Antes de aplicarlos, se deben tener en cuenta diversas situaciones que pueden alterar los resultados, tales como: enfermedades agudas, uso de distintas drogas (antidepresivos, antitusivos, antihistamínicos, diuréticos, aspirina), así como el consumo de cafeína y cigarrillos, y la edad del paciente.²⁴

Pruebas que evalúan principalmente la respuesta parasimpática:

- 1) Variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda.
- 2) Variación de la frecuencia cardíaca con el ortostatismo.

Prueba que evalúa ambos sistemas (simpático y parasimpático):

Variación de la frecuencia cardíaca con la maniobra de Valsalva.

Pruebas que evalúan principalmente la respuesta simpática:

- 1) Variación de la tensión arterial con el ortostatismo activo o pasivo.
- 2) Variación de la tensión arterial con el Handgrip.

Test diagnósticos de NAC³³

- 1) Frecuencia cardíaca en reposo: >100 latidos por minuto es anormal.
- 2) Variación de la FC con la respiración profunda: con el paciente en reposo y decúbito supino, no haber tomado café ni haber padecido hipoglucemia la noche previa. El paciente debe ser monitorizado con ECG u otro instrumento mientras respira a razón de 6 respiraciones por minuto. Una diferencia de >15 latidos es normal; una de <10 latidos es anormal. El menor valor para la razón expiración/inspiración del intervalo RR es 1,17 en personas de 20 a 24 años. Este valor disminuye con la edad.
- 3) Variación de la FC con el ortostatismo: durante un monitoreo continuo de ECG se miden los intervalos RR al latido 15 y 30 luego de pararse. Normalmente ocurre taquicardia seguida de bradicardia. La razón 30/15 es normal >1,03.
- 4) Variación de la FC con la maniobra de Valsalva: el paciente debe exhalar forzosamente en un manómetro manteniendo la presión en 40 mmHg por 15 segundos durante monitoreo ECG. El mayor RR post-Valsalva sobre el menor RR intra-Valsalva debe ser >1,2.
- 5) Respuesta de la presión arterial sistólica al ortostatismo. Se mide la TA en individuo supino luego de 2 minutos de ortostatismo; es normal hasta una caída de 10 mmHg en la presión sistólica. Las caídas de 10-29 son *borderline* y caídas iguales o mayores a 30 mmHg son anormales.
- 6) Respuesta de la presión arterial diastólica al ejercicio isométrico (Handgrip). Con un dinamómetro al 30% de la fuerza máxima del individuo, ésta debe sostenerse por 5 minutos. La respuesta normal es un aumento de la TA diastólica de 15 mmHg o más en el otro brazo.
- 7) ECG: medición del intervalo QTc: debe ser menor a 440 ms.
- 8) Análisis espectral:
 - Pico de muy baja frecuencia disminuido (disfunción simpática).
 - Pico de baja frecuencia disminuido (disfunción simpática).
 - Pico de alta frecuencia disminuido (disfunción parasimpática).
 - Cociente baja/alta aumentado (disfunción parasimpática).
- 9) Flujo neurovascular.

Guías para el diagnóstico de neuropatía diabética autonómica cardíaca

Los consensos de las conferencias de San Antonio en 1988 y la segunda conferencia en 1992, auspiciadas ambas por ADA y AAN, pusieron énfasis en la estandarización de pruebas diagnósticas. Esto tenía como propósito explícito contar con metodologías de estudio comunes entre grupos de investigadores a los efectos de poder comparar los diversos resultados. Respecto del diagnóstico de NDA, especialmente la NAC, el Panel reconoció fuerte evidencia a favor de los test mencionados más arriba no sólo para el diagnóstico, sino también para el seguimiento de la progresión de la enfermedad²⁵. No se aconsejan para uso rutinario, por no estar suficientemente estandarizados, los test de respuesta sudomotora, respuesta simpática cutánea, reflejos pupilares, funciones genitourinaria y gastrointestinal.

Dado que los test de función autonómica cardiovascular comprenden tanto pruebas que evalúan el parasimpático como el simpático, el seguimiento con estos test evalúa la progresión de la neuropatía autonómica en su totalidad.

El Panel propuso un modelo de 3 estadios:

- Estadio temprano: anormalidad de la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante el test de la respiración profunda solamente.
- Estadio intermedio: anormalidad de la variabilidad de la frecuencia cardíaca ante la maniobra de Valsalva.
- Estadio severo: la presencia de hipotensión postural.

Además estableció que:

- La sola presencia de síntomas no hace diagnóstico.
- Los test propuestos deben realizarse para establecer el diagnóstico.
- La anormalidad de más de 1 test en más de 1 ocasión es deseable para establecer la presencia de disfunción autonómica.
- Deberán usarse pruebas que evalúen tanto el parasimpático como el simpático.
- La batería completa de test debería realizarse para el seguimiento y evaluación del deterioro en los pacientes diagnosticados.

¿A quiénes se les deben realizar los test?

- Pacientes con historia de mal control glucémico.^{26,27}
- Pacientes recién diagnosticados (diabetes tipo 2).¹¹
- A los 5 años del diagnóstico (diabetes tipo 1).¹¹
- Al inicio de la pubertad.²⁸
- Pacientes con otros factores de riesgo para neuropatía (HTA, tabaquismo, dislipidemia).^{29,30}
- Pacientes con microalbuminuria.³¹
- Pacientes que van a iniciar un programa de actividad física.³²
- Pacientes con NAD en otros territorios.
- Pacientes con neuropatía periférica.
- Pacientes que van a ser sometidos a intervenciones quirúrgicas.

La repetición de los test debe realizarse anualmente.¹¹

Neuropatía autonómica gastrointestinal (NAGI)

Muchos de los signos y síntomas son comunes en diabéticos y pueden deberse a otras causas, las que deben ser descartadas.^{21,22}

Pruebas para función autonómica GI:

- Evaluar control glucémico.
- Interrogar sobre la medicación: incluyendo uso de agentes anticolinérgicos y drogas psicotrópicas.
- Endoscopia alta.
- Manometría para detectar hipomotilidad antral y/o piloroespasmo.
- Escintigrafía doble isotópica para medir la fase sólida de vaciamiento gástrico. La glucemia debe estar normal al momento de realizar el test porque la hiperglucemia disminuye la motilidad gástrica.
- Electrogastrografía: todavía no está establecido su uso para diagnóstico.

Diagnóstico de neuropatía gastrointestinal:

- Esofágica: alteraciones del peristaltismo o disfunción del esfínter esofágico inferior que condicionan la aparición de disfagia.
 - Gastroparesia: la absorción errática de los alimentos, debida a un vaciamiento gástrico defectuoso y lento, produce amplias variaciones glucémicas (esta situación debe hacer sospechar gastroparesia). La permanencia de alimentos en el estómago luego de 8 h de la ingesta, en ausencia de obstrucción, es diagnóstica. La batería de estudios endoscópicos, radioisotópicos, manométricos para su diagnóstico son de incumbencia del gastroenterólogo.
 - Constipación: es la complicación GI más frecuente, afecta al 60% de los pacientes diabéticos¹⁴. Los test para diagnóstico son: manometría anorrectal para evaluar el tono del esfínter y el reflejo inhibitorio rectoanal. Para distinguir hipomotilidad colónica de disfunción rectosigmoidea obstructiva
 - Tiempo de tránsito colónico segmentario con radioisótopos ingeridos.
 - Examen pelviano cuidadoso, bimanual en las mujeres.
 - Sangre oculta en materia fecal en 3 muestras; si es positivo, completar con hemograma, ferremia, proctosigmoideoscopia y enema de bario, o colonoscopia completa.
 - El reflejo gastrocólico está alterado, pero la respuesta a la neostigmina es normal. Los estudios específicos deben ser realizados por gastroenterólogos.
 - Diarrea: historia clínica para descartar diarrea secundaria a ingestión de lactosa, medicamentos, iatrogenica, etc.
- Cuestionario sobre hábitos sexuales, viajes y síntomas similares en familiares y compañeros de trabajo.
 - Consumo de alcohol.

- Historia de pancreatitis y litiasis biliar.
- Descartar bacterias enteropatógenas y huevos de parásitos.
- Pacientes con volúmenes grandes de materia fecal o grasa en las heces deben realizar el test de la d-xilosa, se debe investigar otros desórdenes de malabsorción de intestino delgado.
- Descartar enfermedad celíaca con una dieta libre de gluten y confirmar anticuerpos con biopsia de intestino delgado.
- Si se sospecha enfermedad de Crohn, realizar seriada GI con bario.
- Determinación de vitamina B 12 y folatos.
- Si la historia clínica sugiere enfermedad de intestino delgado, deben realizarse el test del hidrogeno espirado para identificar la intolerancia a la lactosa y el test de Schilling para el sobrecrecimiento bacteriano.
- Sangre oculta en materia fecal

Neuropatía autonómica genitourinaria

Disfunción eréctil: en este caso se debe realizar historia clínica y test específicos que incluyan:

- Historia de función sexual: libido, función eréctil, eyaculatoria, fertilidad.
- Medicación.
- Control glucémico.
- Medición de tumescencia peneana nocturna.
- Medición de la presión sanguínea peneana y braquial con Doppler y cálculo del índice de presión peneano braquial (un índice menor a 0,7 sugiere enfermedad vascular peneana).
- Inyección intracavernosa de sustancias vasoactivas (papaverina, PGE1).
- Evaluación hormonal.
- Evaluación psicológica.

Disfunción sexual femenina: la plestimografía vaginal no ha sido estandarizada para diagnóstico.

Disfunción vesical: alteración en la actividad del músculo detrusor y de la inervación simpática, parasimpática y somática de los esfínteres interno y externo que provoca disminución del deseo miccional, aumento del residuo posmiccional, aumento de la distensibilidad y retención urinaria.

Además es necesario realizar los siguientes estudios complementarios:

- Evaluación de la función renal.
- Urocultivo.
- Ecografía posmiccional.
- Cistometría y cistometrograma miccional.

Alteraciones pupilares

Consisten en disminución o desaparición de la respuesta a la luz, así como en la falta de dilatación en la oscuridad²¹, incluyen:

- Alteración de reflejos pupilomotores (mala adaptación a la oscuridad por falta de dilatación pupilar).
- Pupila de Argyll Robertson.

Trastornos sudomotores

Comprenden la anhidrosis, piel seca, intolerancia al calor y sudoración gustativa. Las glándulas sudoríparas ecrinas están inervadas por el SN simpático colinérgico.

Su estudio se realiza a través de los siguientes test:

- TST (*Thermoregulatory Sweat Test*): es un test semicuantitativo de alta sensibilidad pero de baja especificidad, en donde se evalúa desde el hipotálamo hasta la glándula sudorípara.
- QSART (*Quantitative Sudomotor Axon Reflex*): la administración local de agonistas colinérgicos permite evaluar la función refleja axónica simpática ecrina.
- SRS (*Sympatic Response Skin*): respuesta simpática de la piel, mide su conductividad eléctrica, mediada por la sudoración desencadenada por un estímulo externo.

Hipoglucemia desapercibida (*unawareness*).

Falla en la contrarregulación ante hipoglucemias.

NEUROPATÍA DIABÉTICA. TRATAMIENTO

Tratamiento etiológico

No quedan dudas de la importancia del control glucémico³⁴⁻³⁶, la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) considera como óptimo el siguiente grado de control glucémico:

- A1c $\leq 7\%$.
- Glucosa plasmática de ayunas ≤ 110 mg/dl.
- Glucosa plasmática en cualquier momento del día ≤ 140 mg/dl.

Falta aún aclarar el papel de la glucemia posprandial en la microangiopatía.

Este grado de control glucémico debe lograrse lo antes posible, por medio de las herramientas terapéuticas disponibles.

En el tratamiento de la neuropatía diabética es importante tanto el tratamiento etiopatogénico como el sintomático.

Es necesario enfatizar la importancia del tratamiento insulínico intensificado, si el paciente no alcanza los objetivos terapéuticos.

Ácido α -lipoico³⁷⁻³⁹

La eficacia de esta molécula ha sido demostrada en numerosos estudios, donde en administración parenteral y vía oral muestra parámetros electrofisiológicos y sintomáticos de mejoría.³⁸⁻⁴¹

Actualmente, en nuestro país, se dispone de la nueva presentación de liberación inmediata de ácido α -lipoico, que presenta una variabilidad interindividual de sólo el 22%.

La dosis eficaz tiene un rango de 600 a 1800 mg vía oral, y se ha demostrado que a las cuatro semanas, una dosis de 600 mg tiene una efectividad terapéutica similar.⁴¹ La recomendación es el tratamiento sostenido.

Lo beneficios de esta droga incluyen:

- Efecto antioxidante: depura radicales hidroxilo y superóxido.
- Interactúa con glutatión y ubiquinonas.
- Incrementa el glutatión intracelular.
- Actúa a ambos lados de la membrana mitocondrial.
- Inhibición de la producción de productos finales de la glicación.
- Efecto neurotrófico.
- Incrementa el transporte de glucosa.

Presenta buena tolerancia, los efectos adversos observados son gastrointestinales leves (náuseas, vómitos).

Otras drogas etiopatogénicas

Inhibidores de aldosa-reductasa

Dado que uno de los mecanismos etiopatogénicos es la hiperactividad de la vía de los polioles, su inhibición ha sido un objetivo terapéutico donde se han desarrollado numerosos compuestos que demostraron distintos grados de eficacia y seguridad. Se encuentran disponibles el epalrestat (en Japón); el fidarestat y el ranirestat se encuentran en estudio (fase II).⁴²

Ácido γ -linolénico

Disponible como preparado farmacéutico, tiene efecto vasodilatador a través de la producción de prostaglandinas. Dosis de 360 a 480 mg/día.⁴³

Ruboxistaurina

La inhibición de la isoforma β de la proteína-quinasa C demostró beneficios en estudios de la velocidad de conducción nerviosa y otros déficit neurovasculares, pero la investigación no ha avanzado.⁴⁴

Tabla I. Tratamiento de la neuropatía diabética
(tratamiento basado en los mecanismos patogénicos)

Anormalidad	Droga	Mecanismo de acción	Fase en los estudios randomizados multicéntricos
Vía de los polioles	Inhibidor de aldosa-reductasa	↓ Sorbitol en el nervio	
	Sorbinil		Retirado (eventos adversos)
	Tolrestat		Retirado (eventos adversos)
	Ponalrestat		Inefectivo
	Zopolrestat		Retirado (efecto marginal)
	Zenarestat		Retirado (eventos adversos)
	Lidorestat		Retirado (eventos adversos)
	Fidarestat		Efectivo en fase II

Anormalidad	Droga	Mecanismo de acción	Fase en los estudios randomizados multicéntricos
	Ranirestat		Efectivo en fase II
	Epalrestat		Comercializado en Japón
↓ Síntesis de ácido γ -linolénico	Ácido γ -linolénico	↑ ácidos grasos esenciales	Retirado (sin efecto)
↑ Estrés oxidativo	Ácido α -lipoico	↓ radicales libres	Efectivo en estudios clínicos randomizados
	Vitamina E	↓ radicales libres	Efectivo en 1 estudio randomizado
↑ Proteína-quinasa C	Ruboxistaurina	Inhibición de proteína-quinasa C β ↑ flujo sanguíneo del nervio	Fase III en curso

Modificado de Ziegler D ⁴²

Tratamiento sintomático

El abordaje de este tratamiento debe ser multidisciplinario, contemplando los aspectos psicológicos del paciente y la clasificación del dolor en sus formas hiperalgésica, algésica simple y las que acompañan la polineuropatía distal y simétrica.

Se refuerza la necesidad de optimizar el control glucémico estricto como primera medida terapéutica, sumando el ácido α -lipoico que demostró efectos a nivel sintomático.⁸ El tratamiento sintomático se basa en el empleo de fármacos de distintos mecanismos de acción, que suelen emplearse en forma combinada.

Antidepresivos

- Antidepresivos tricíclicos:

Amitriptilina: es el más estudiado en la neuropatía diabética periférica, se ha logrado una reducción de hasta el 50% de los síntomas.⁴⁵

La dosis es de 25-150 mg. Los eventos adversos son predecibles, de naturaleza colinérgica (boca seca, constipación, mareos, visión borrosa, retención urinaria y arritmias cardíacas: tener en cuenta realizar la medición previa del segmento QT). Está contraindicada en aquellos pacientes que presenten prolongación del QT.⁴⁶

- Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina:

Duloxetina: independientemente del efecto antidepresivo, mostró una eficacia de 50% en la reducción en la sintomatología dolorosa. La dosis es de 60 a 120 mg/día. Los eventos adversos suelen ser leves a moderados y transitorios. Los más frecuentes son somnolencia, constipación, sequedad de boca y reducción del apetito. Para minimizar estos efectos, se puede comenzar con una dosis de 30 mg/día por cuatro o cinco días. Contraindicación: pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Esta droga ha sido aprobada por la FDA para su empleo en el tratamiento de la NPT diabética.^{42, 47}

Venlafaxina: dosis de 75 a 150 mg/día. Es efectiva para el alivio de los síntomas de neuropatía diabética con escasos eventos adversos.⁴⁸

Citalopram y paroxetina: existe evidencia de su eficacia en otras neuropatías dolorosas, pero no en neuropatía diabética, presentando menos eventos adversos que los tricíclicos.⁴⁹

Anticonvulsivantes

- Pregabalina: es actualmente el único anticonvulsivante aprobado por la FDA para el tratamiento de la DPN. La dosis es de 300 a 600 mg/día. La mejoría del dolor y el trastorno del sueño se observó en la primera semana de tratamiento y se mantuvo hasta 5 semanas.⁵⁰ Los eventos adversos fueron edema, aumento de peso, somnolencia.
- Gabapentina: está estructuralmente relacionada con el ácido δ -aminobutírico, neurotransmisor que juega un rol en la transmisión y modulación del dolor. La dosis es de 600 a 3600 mg/día. Los eventos adversos más frecuentes son mareos y somnolencia. Aprobado por la FDA para el tratamiento de la neuropatía posherpética.⁵¹

Analgésicos simples

- Paracetamol: su empleo solo o combinado suele ser el primer escalón en el tratamiento de la sintomatología de intensidad leve.

Analgésicos opioides

- Tramadol: analgésico de acción central, es un inhibidor débil de la recaptación de serotonina y norepinefrina. La dosis empleada es de 50 a 400 mg/día. Los eventos adversos incluyen cansancio, mareos, sudoración, sequedad de boca, constipación, retención urinaria y náuseas.⁵²
- Oxicodona: la dosis máxima es de 60 mg, iniciando con 10 mg cada 12 horas.⁵³
- En general son fármacos que pueden generar adicción, lo que limita su empleo en forma prolongada.

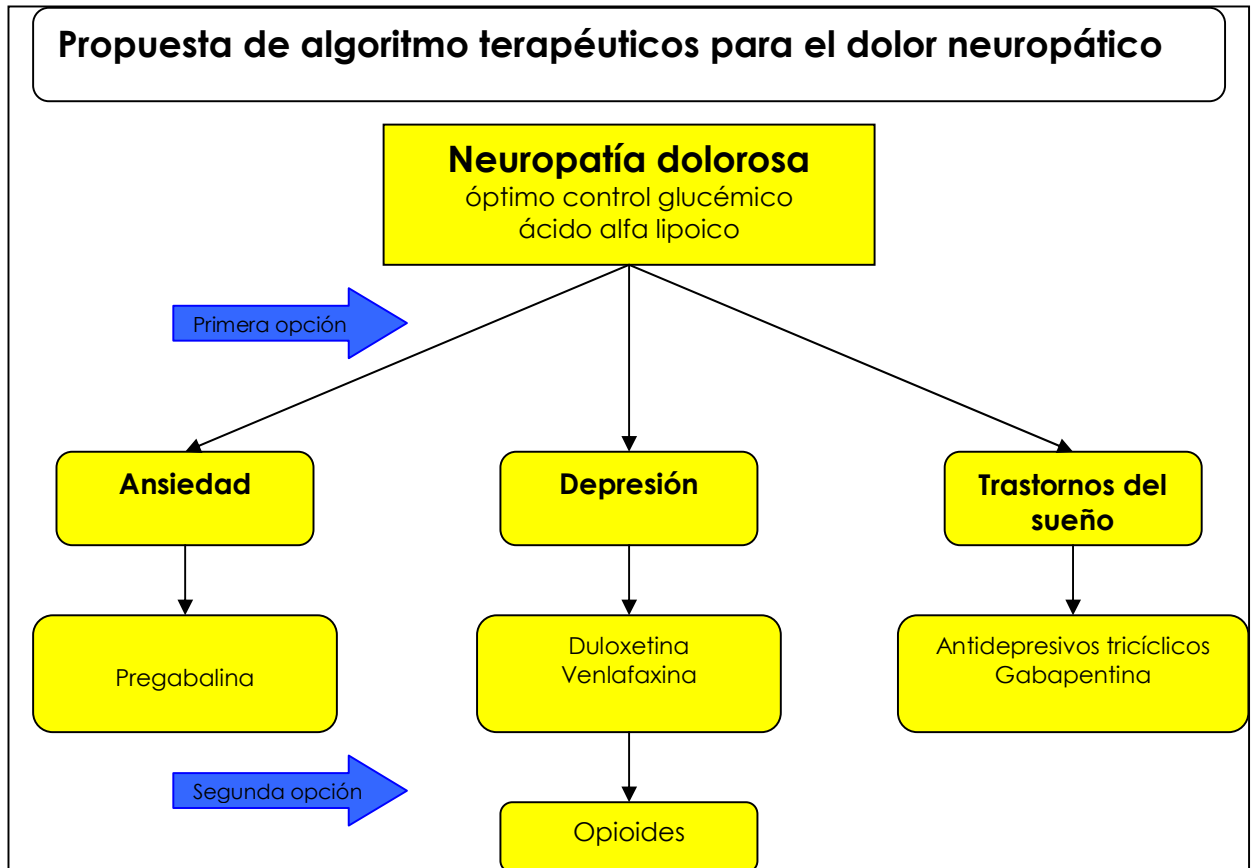
Tratamiento combinado

La asociación de fármacos es muchas veces indispensable, debe implementarse una polifarmacia racional teniendo en mente la necesidad de mejorar la calidad de vida del paciente, disminuyendo el dolor que lo aqueja.

Ejemplos de asociaciones:

- Antidepresivos con agentes opioides.
- Gabapentina y morfina asociados demostraron disminuir la interferencia con la actividad diaria, mejorando el humor y la calidad de vida. La terapéutica logró mayor analgesia, pero se observaron también mayor frecuencia de constipación y sequedad de boca.⁵⁴

- Paracetamol con codeína.



Modificado de Nanna B. Pain, 2005

Tratamientos no recomendables

- Antiinflamatorios no esteroides.
- Complejos vitamínicos.
- Gangliósidos.
- Corticoides.

Tratamiento tópico

- Capsaicina: la aplicación tópica demostró eficacia a través de la disminución de la sustancia P. La concentración efectiva es del 0,075%, 4 veces por día. Como efecto colateral, se observó irritación cutánea, sensación de ardor y puede provocar la desensibilización definitiva.⁵⁵

- Lidocaína al 5%: disponible en parches, como máximo se pueden emplear 4 parches por día. Se puede observar rash y prurito en la zona de aplicación.⁵⁶

Tratamiento no farmacológico

La falta de eficacia de las medidas terapéuticas da lugar a la aparición a medidas no farmacológicas, como la electroestimulación TENS (*Transdermal Electrical Nerve Stimulation*), la MENS (*Microcurrent Electrical Nerve Stimulation*) y la acupuntura, se han utilizado con resultados variables en el tratamiento de diabetes con manifestaciones clínicas algésicas (Consenso de Neuropatía Diabética, SAD²).

La energía infrarroja monocromática demostró reducción de los síntomas y signos en pacientes con neuropatía diabética, en estudios no controlados⁶⁷.

Tabla II. Tratamiento del dolor neuropático

Dirección en la intervención terapéutica	Terapéutica	Dosis/día	Destacar	NNT
Control metabólico optimizado	Dieta, drogas antidiabéticas orales, insulina	Tratamiento individualizado	A1C ≤7%	
Tratamiento orientado a la patogenia	Ácido α-lipoico (ácido tióctico)	600 mg en infusión i.v.	Duración: 3 semanas	6,3 \pm
	Ácido α-lipoico (ácido tióctico)	1200–1800 mg vía oral	Excelente perfil de seguridad	
Tratamiento sintomático				
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina	25–150 mg	NNH: 15	2,1
Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina	Duloxetina	60–120 mg	NNT: 120 mg NNT: 60 mg	5,3/4,9
Anticonvulsivantes	Gabapentina	900–3600 mg	Altas dosis	3,8/4,0
	Pregabalina	300–600 mg	NNT 600 mg, NNT 300 mg	5,9/4,2
Opioides débiles	Tramadol	50–400 mg	NNH: 7,8	3,1/4,3
Dolor resistente a la farmacoterapia convencional	Oxicodona		Adicción al tratamiento	2,6
Tratamiento local	Capsaicina 0,025% (crema)	Tópico: 2 aplicaciones	Duración máxima: 6-8 semanas	8,1
Terapia física	Estimulación eléctrica transcutánea		Sin efectos adversos	
	Acupuntura		Estudios no controlados	

NNT: número necesario para tratar

NNH: número necesario para dañar

Tratamiento de la neuropatía diabética autonómica

El tratamiento de la neuropatía autonómica diabética es a menudo sintomático, ya que no existe una terapéutica correctiva una vez que el daño ha ocurrido. Debido a los numerosos cuadros clínicos que componen esta forma de ND, se analizarán las terapéuticas disponibles para cada una de ellas.⁵⁷

Neuropatía autonómica cardíaca

A pesar de no existir un tratamiento específico para esta situación, no se recomienda la realización de ejercicios isométricos ni la maniobra de Valsalva. Cuando se detecta la presencia de disfunción autonómica, se aconseja realizar profilaxis de órgano blanco con el empleo de IECA, AAS y el control de lípidos. Existe evidencia del efecto beneficioso del ácido α -lipoico sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca.⁵⁸

Los pacientes que presentan NAC no deben recibir algunas drogas como pindolol, clonidina ni bloqueantes- α 1 y 2, ya que pueden empeorar el cuadro de disfunción autonómica⁶ (para la hipotensión ortostática se recomienda la implementación de medidas no farmacológicas como la elevación de la cabecera de la cama, el empleo de medias elásticas, la suplementación con cloruro de sodio y evitar los cambios posturales bruscos. Se utiliza la fluorhidrotisona, aunque no produce una normalización de la hipotensión. La indometacina actuaría a través de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas por incremento endógeno de noradrenalina y angiotensina II en las terminaciones nerviosas. Otros fármacos que pueden utilizarse son el octeotride y la metoclopramida.⁵⁹⁻⁶² Es aconsejable evaluar si existe un desbalance o depleción de volumen y, en ese caso, corregirlo. Se deben suspender los psicotrópicos, diuréticos y otras drogas que agravan la hipotensión ortostática.

Neuropatía del aparato digestivo

- Afectación esofágica: se puede intentar el tratamiento empírico con proquinéticos. Se sugiere que el paciente ingiera abundante cantidad de líquido cada vez que reciba cualquier medicación.⁶³
- Gastroparesia: el tratamiento resulta dificultoso y frustrante.
- Se debe ajustar el control glucémico, aplicar medidas dietoterápicas específicas, medicamentos que aceleren el vaciamiento gástrico. Dentro de los cambios en la dieta, se aconseja el fraccionamiento de las comidas, el incremento de la ingesta de carbohidratos líquidos, y la disminución de las grasas y del aporte de fibra. Los fármacos más empleados son la metoclopramida y la domperidona teniendo en cuenta que el empleo prolongado conlleva el riesgo de taquifilaxis; otros eventos adversos de la metoclopramida incluyen galactorrea y amenorrea por hiperprolactinemia, así como también se puede observar extrapiramidalismo. En caso de falta de respuesta terapéutica, se puede utilizar la eritromicina en dosis de 3 mg/kg⁵⁵ por vía intravenosa; este

fármaco actúa como agonista de la motilina y como reacción adversa puede presentar reacciones dérmicas, cólicos y diarrea. En casos severos de gastroparesia, se indican procedimientos quirúrgicos. El 20% de los pacientes con gastroparesia requiere soporte nutricional.⁶⁴

- Constipación: se desaconseja el empleo de laxantes. Se indican proquinéticos.
- Diarrea neurogénica: su tratamiento es muy dificultoso. Dado que se comporta como un síndrome de asa ciega, han demostrado ser útiles los antibióticos de amplio espectro, como la ampicilina y la tetraciclina.
- Otros fármacos empleados, como la loperamida, no son eficaces dado que se trata de una diarrea por sobreinfección con tránsito lento.⁶⁵

Neuropatía autonómica genitourinaria

- Vejiga neurogénica: un elemento importante es la reeducación miccional, solicitando al paciente que realice la evacuación vesical utilizando con frecuencia la prensa abdominal para evitar el residuo. El tratamiento antibiótico de las infecciones urinarias se indicará según antibiograma y durante un período de dos semanas.³
 - Disfunción sexual masculina: hay varios enfoques terapéuticos: psicológico, farmacológico o quirúrgico/dispositivos mecánicos.
- 1) Respecto a la terapia farmacológica, se dispone de fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa-5, como el sildenafil, tadalafil y vardenafil. El sildenafil se emplea en dosis de 50 a 100 mg, una hora antes de la relación sexual, y su efecto dura por 4 a 5 horas; los efectos adversos más frecuentes son cefalea, rash cutáneo y cambio en la visión de los colores. Está contraindicado su empleo en aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con nitritos.³
 - 2) Otros fármacos de utilidad son la papaverina y la fentolamina, que son de aplicación intrauretral. Una de las complicaciones del empleo de la papaverina es la fibrosis de los cuerpos cavernosos y de priapismo.⁶⁶
 - 3) Otra opción terapéutica es el alprostadil (prostaglandina E1), de aplicación intrauretral, más utilizada por su baja incidencia de efectos adversos. Sólo debe aplicarse una vez por día, dado que puede producir dolor, erección prolongada y, raramente, hipotensión.³
 - 4) El enfoque quirúrgico está representado por la colocación de prótesis (implantes hidráulicos y no hidráulicos) con alta tasa de satisfacción para el paciente. Sus desventajas son la falla mecánica y las infecciones.
- Disfunción sexual femenina: esta alteración no tiene un tratamiento específico; la aplicación de sustancias en crema que modifican la sequedad de la vagina puede mejorar la dispareunia que presentan estas pacientes.⁷

Conclusión

En lo que respecta al tratamiento farmacológico de la neuropatía diabética, sea cual fuere la manifestación somática o autonómica en la que estemos interviniendo, siempre se intentará

la utilización racional de las drogas indicadas, apuntando a una mejoría tanto de la función nerviosa como de la calidad de vida del paciente.

El empleo de ácido α -lipoico en otras disautonomías distintas de la cardíaca no se encuentra sistematizado, debido a la ausencia de trabajos controlados. Por lo tanto, se recomienda la realización de estudios clínicos que avalen su eficacia en el amplio espectro de la neuropatía autonómica.

Agradecimiento: al Laboratorio Merck-Serono por el apoyo brindado para la realización de esta jornada.

Referencias

1. Documento de Consenso. Neuropatía diabética. Clasificación, diagnóstico, control metabólico y tratamiento. Rev Soc Arg de Diabetes 1993; 27(3):3-14.
2. Documento de Consenso. Neuropatía Diabética. Rev Soc Arg de Diabetes 1998; 32(3):59-66.
3. Jornadas de Actualización sobre Neuropatía Autonómica Diabética. Rev Soc Arg de Diabetes 2003; 37(3):149-158.
4. Jornadas de Actualización sobre Dolor en Neuropatía Diabética. Rev Soc Arg de Diabetes 2007; 41(3):107-116.
5. Boulton A, Malik R, Arezzo J, Sosenko J. Diabetic Somatic Neuropathies. Diabetes Care 2004; 27(6):1458.
6. Aronson D. Pharmacologic modulation of autonomic tone: implications for the diabetic patient. Diabetologia 1997; 40:476.
7. Fuente G. Neuropatía Diabética. Separata 2006; 14(10):3-21.
8. Grupo MBE Galicia. Guías Clínicas 2006; 6(18):1-4.
9. Vinik A, Maser R, Mitchell B, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Care 2003; 26(5):1533.
10. Maser R, Lenhard M. Review: Cardiovascular Autonomic Neuropathy Due to Diabetes Mellitus: Clinical Manifestations, Consequences, and Treatment. JCEM 2005; 90(10):5896.
11. Boulton, Andrew JM, Vinik AI y cols. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005; 28(4).
12. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatients management diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Med 1998; 5:508-514.
13. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and Staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes 1997; 46 (Suppl. 2):S54-S57.
14. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. Cleve Clin J Med 2001; 68:928-944.
15. Pfeifer MA, Weinberg CR y cols. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetes subjects. Diabetes Care 1984; 7:447-453.
16. Ziegler D, Gries FA. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. The Epidemiology of Diabetes Neuropathy. J Diabetes Complications 1992; 6:49-57.
17. Maser RE. Cardiovascular autonomic neuropathy: the clinical significance of its determination. Endocrinologist 2000; 10:27-33.

18. Schumer MP. Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabetes Spectrum* 1998; 11:227-231.
19. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10:339-383.
20. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews* 1999; 7:300-315.
21. Clarke BF, Edwing DJ. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1979; 17:195-212.
22. Farup CE y cols. Effect of domperidone on the health related QOL of patients with symptoms of diabetes gastroparesis. *Diabetes Care* 1998; 21:1699-1706.
23. Ewing DJ, Martyn CN, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 year experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8:491-498.
24. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15:1080-1107.
25. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy (consensus statement). *Diabetes* 1998; 37:1000-1004.
26. Mustonen J. Changes in autonomic nervous function during 4 years follow-up in aged diabetic and nondiabetic subjects free of coronary heart disease. *J Intern Med* 1997; 241:227-235.
27. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system functions in The DCCT. *Diabetologia* 1998; 41:416-423.
28. Massim MM y cols. Cardiac autonomic dysfunction in diabetic children. *Diabetes Care* 1999; 22:1845-1850.
29. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005 Jan 27; 352(4):341-50.
30. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen OSO. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 Jan 30; 348(5):383-93.
31. May O, Arildsen H. Cardiovascular autonomic neuropathy in insulin dependent diabetes mellitus. Prevalence and estimated risk of coronary heart disease. *J Intern Med* 2000; 248:483-491.
32. Zimman B, Ruderman N. Physical activity/exercise in diabetes (Position Statement) *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1):S58-S62.
33. Vinik A, Erbas T. Diabetic Autonomic Neuropathy, 2004. En: *The diabetes mellitus Manual*. New York: McGraw Hill. 2004:351.
34. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trials. *Diabetes* 1996; 45:1289-1298.
35. UK-Prospective Diabetes Study. UKPDS group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared to conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UKPDS 33. *Lancet* 1998; 352:837-853.

36. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P y cols. DCCT/EDIC Research Group: Neuropathy among the Diabetes Control Complications, in cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006; 29:340-344.
37. Nickander KK, McPhee BR, Low PE y cols. Alpha-lipoic acid. Antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro, and implications for DNP. *Free Radicals in Biology and Medicine* 1996; 21:631-639.
38. Relajanovic M, Reichel G, Rett K y cols. Treatment of Diabetic polyneuropathy with the Antioxidant Thiocetic Acid (α -Lipoic Acid): A Two Year Multicenter Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial (ALADIN II). *Free Radic Res* 1999; 31:171-179.
39. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ y cols. Treatment of Symptomatic Diabetic Polyneuropathy with the Antioxidant α -Lipoic Acid (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999; 22:1296-1301.
40. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ y cols. Treatment of Symptomatic Diabetic Peripheral Neuropathy with the Antioxidant α -Lipoic Acid. *Diabetologia* 1995; 38:1425-1433.
41. Ziegler D, Ametov A, Barinov A y cols. Oral Treatment with Alpha-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: the SYDNEY 2 Trial. *Diabetes Care* 2006; 26:2365-2370.
42. Ziegler D. Treatment of Diabetic Neuropathy and Neuropathic Pain. *Diabetes Care* 2008; 31:5255-5261.
43. Corbett CF. *The Diabetes Educator* 2005, 31(4):523-524/526-528.
44. Cameron N, Catter M. Effects of protein kinase C beta inhibition on neurovascular dysfunction in diabetic rats: interaction with oxidative stress and essential fatty acid dysmetabolism. *Diabetes Metab Research Rev* 2002; 18(4):315.
45. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *The Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4:CD005454.
46. Duby JJ, Campbell RK. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61:160-173.
47. Goldstein DJ, Lu Y. Duloxetine vs. Placebo in Patients with Painful Diabetic Neuropathy. *Pain* 2005; 116:109-118.
48. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of Pharmacological treatment of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83:389-400.
49. Consensus Guidelines for Treatment. Diabetic Neuropathic Pain. *The Journal of Family Practice* 2006; 53:519.
50. Lesser H, Sharma U, La Moreaux L. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63:2104-2110.
51. Backonja M, Beydoun A y cols. Gabapentin for the Symptomatic Treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280:1831-1836.
52. Harati Y, Gooch C y cols. Double-blind randomized trial of Tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50:1842-1846.
53. Gimbel JS, Richards P y cols. Controlled-released oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60:927-934.
54. Gilron I, Bailey JM, Tu D. Morphine, Gabapentin or their combination. *NEJ Med* 2005; 352:1324.

55. Meier T, Faust M y cols. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003; 106:151-1585.
56. Polydefkis M y cols. The time course of epidermal nerve fibre regeneration: studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy. *Brain* 2004; 127(pt7):1606-1615.
57. Reljanovic M y cols. Alpha Lipoic acid in the treatment of diabetic polineuropathy in Germany. Current evidence from clinical trials. *Ex Clin Endocrinol. Diabetes* 1999; 107:421-430.
58. Ziegler D, Laux G y cols. Effects of treatment with the antioxidant alpha lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients: a 4 months randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care* 1997; 20(3):36.
59. Campbell J, Ewing D, Clarke B. 9-alpha-fludrohydro-corticoid: the treatment of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1975; 24:381.
60. Kochar M, Itskowitz H, Aolbers J. Treatment of orthostatic hypotension with indometacin. *Am Heart J* 1979; 98:271.
61. Hoeldtke R y cols. Treatment of autonomic neuropathy with a somatostain analogue. *Lancet* 1986; 2:602.
62. Kuchel O y cols. Treatment of severe orthostatic hypotension by metoclopramide. *Ann Intern Med* 1980; 93:841.
63. Fraser R, Michell G, Horowitz M. Gastrointestinal Motor dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetes Rev Int* 1994; 3:9-12.
64. Per-Hernik Nilsson. Diabetes gastroparesis review. *Journal of Diabetes and its Complications* 1996; 10:113.
65. Feldman M. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1983; 98:378.
66. European Society for Impotence Research: *Erectile Dysfunction Physicians' Guide to the Management lf Erectile Dysfunction*. European Society for Impotence Research 1998.
67. Clift JK y cols. The effect of monochromatic infrared energy on sensation in patients with diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2005; 28:2896-2900.