



Polineuropatía diabética: afectación de fibras nerviosas finas

Luis Felipe Pallardo Sánchez.

**Servicio Endocrinología y Nutrición .Hospital Universitario La Paz
Universidad Autónoma**

V Reunión de Diabetes y Obesidad (SEMI-FEMI). Granada , 27 Enero 2011.

Neuropatía diabética

- “Presencia de síntomas y/o signos neurológicos en pacientes diabéticos , con exclusión de otras causas” (Boulton, 1990).
 - * *Diagnóstico más laborioso de precisar y sistematizar, en comparación con otras complicaciones (retinopatía, nefropatía..)*
 - * *Afectación de “calidad de vida”*
 - * *Factor predictivo de mortalidad (neuropatía autonómica cardíaca)*

Clasificación neuropatía diabética

- **Difusa**

- * Polineuropatía diabética (PND) simétrica distal

- *sensitiva aguda*

- *sensitivo-motora crónica*

- *autonómica*

- * Visceral autonómica

- **Focal / multifocal**

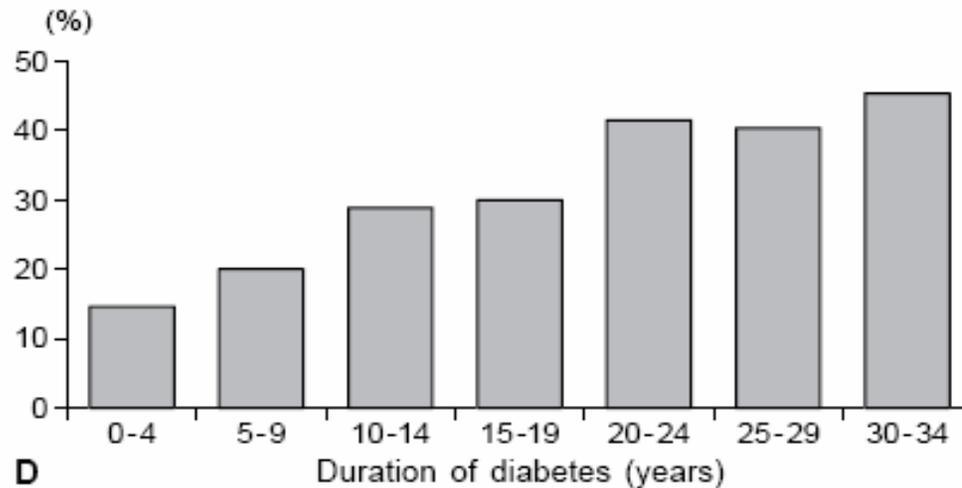
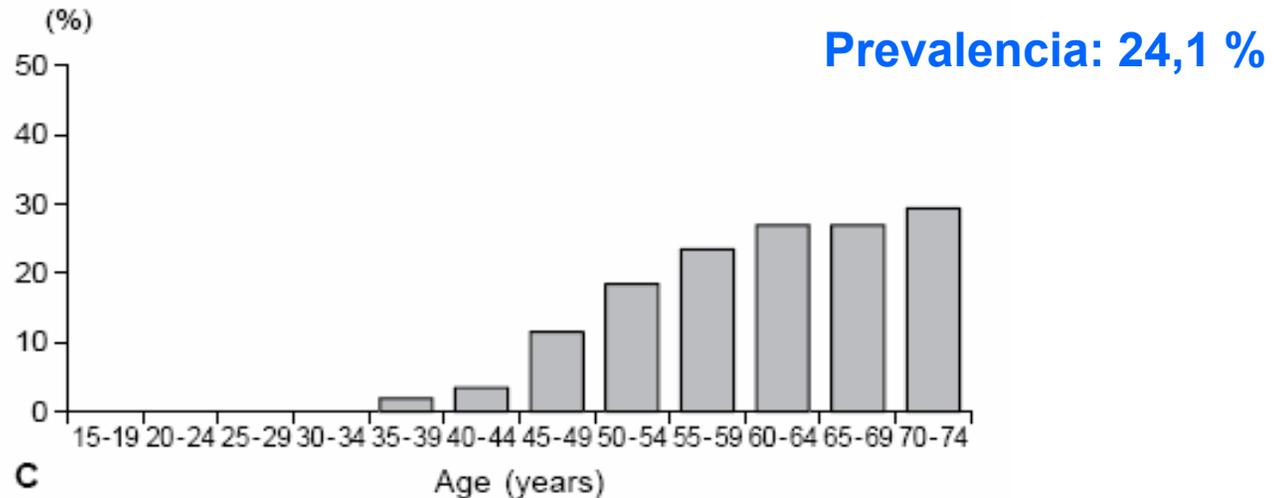
- * Neuropatía motora proximal

- * Mononeuropatía craneal

- * Radiculopatía tóraco-abdominal

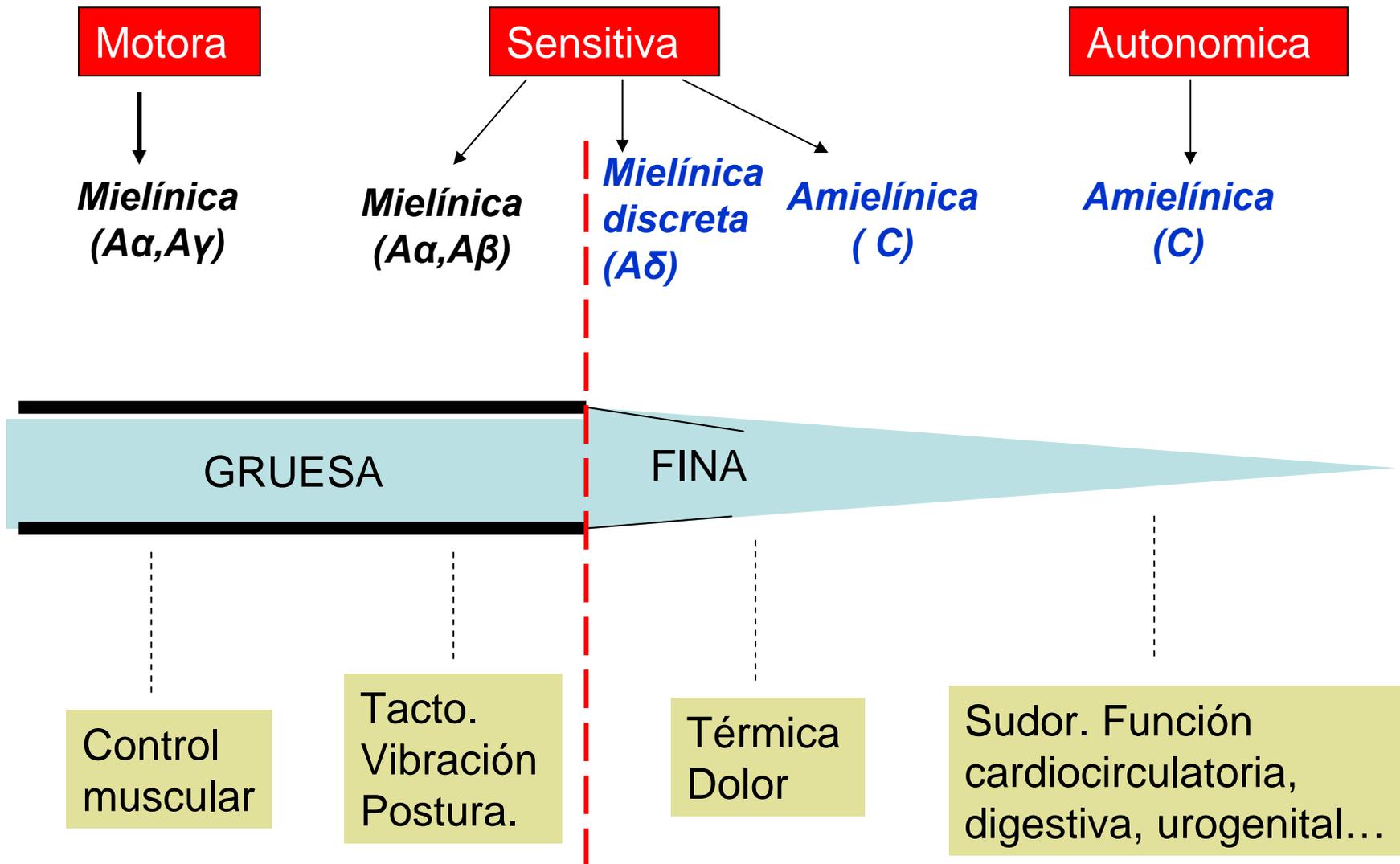
- * Mononeuropatía periférica (neuritis /compresiva)

Polineuropatía diabética clínica en DM2



Consultas Atención Primaria y Hospital (n: 2644 pacientes)

Cabezas Cerrato J. (Neuropathy Spanish Study Group). Diabetologia 1998; 41:1263

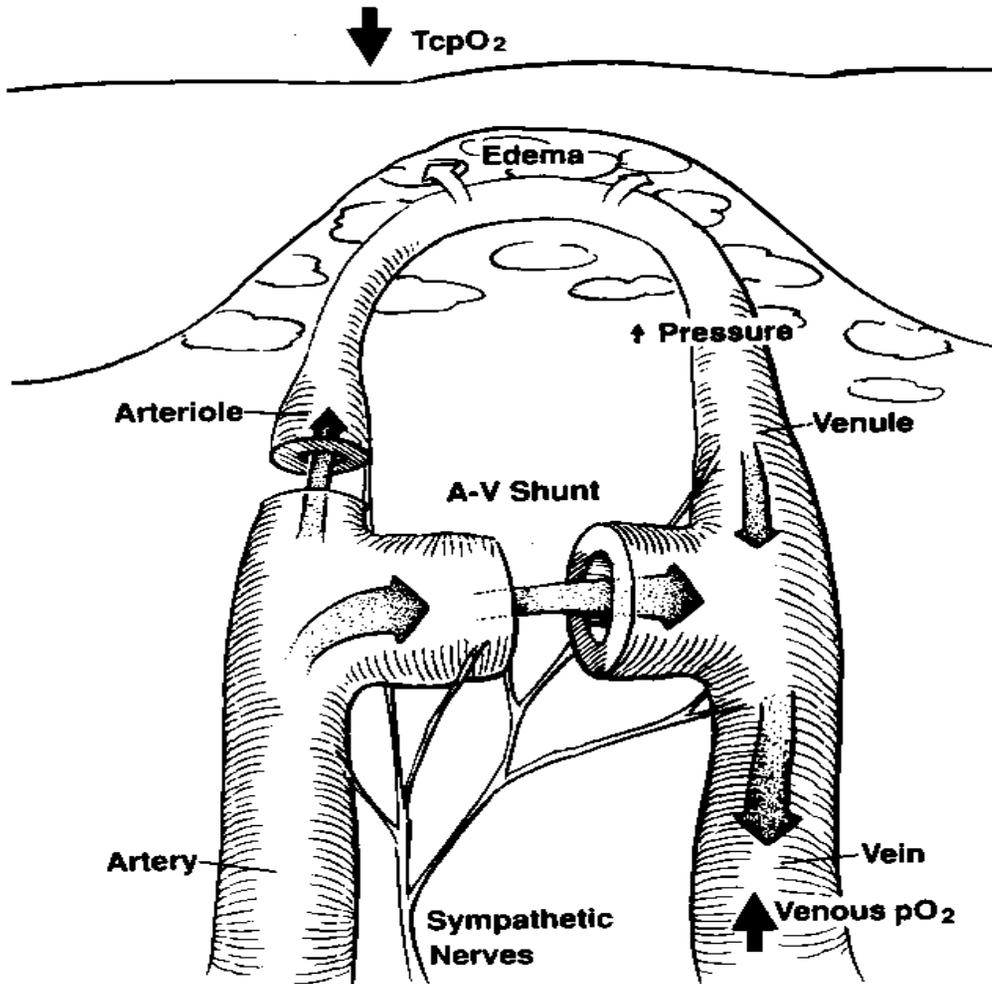


Clases de fibras nerviosas

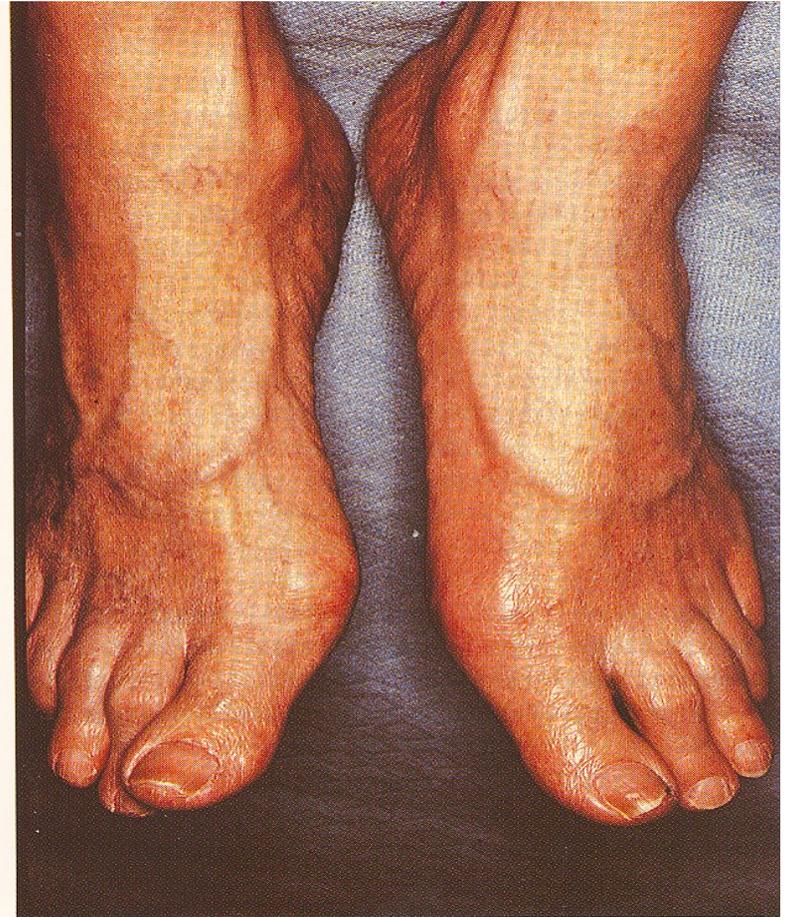
Neuropatía diabética periférica

Tipos de fibras	Fibras finas	Fibras gruesas
Estructura	Amielínicas ó levemente mielinizadas	Mielínicas
Función	Sensibilidad calor /frío. Dolor. Autonómica.	Motora. Sensibilidad táctil, vibratoria, propioceptiva
Estudio electrofisiológico	Silente	Velocidad de conducción nerviosa disminuida. Disminución amplitud de potenciales sensitivos y/o motores
Alteraciones	Sensibilidad térmica y dolorosa Disminución flujo sanguíneo cutáneo capilar (apertura “shunts” arterio-venosos) Disminución sudoración (sequedad piel). Edemas. Osteolisis	Pérdida sensibilidad táctil y epicrítica. Manifestaciones pseudoatáxicas Debilidad muscular (atrofia pequeños músculos)

Afectación neuropática autonómica (déficit simpático)



C Diabetic Neuropathy



(a)

Bedside tests (large fiber function)

Rydel-Seiffer tuning fork



10 g Monofilament



(a)

Nerve conduction velocity (NCV)

Peroneal motor NCV



Sural sensory NCV



Exploración fibra nerviosa gruesa

(b)

Bedside tests (small fiber function)

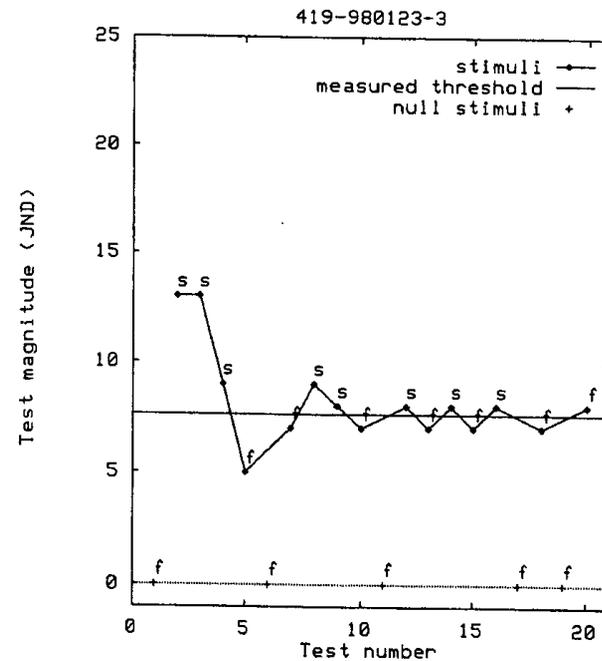


Case IV Test Results
Software Version 4.26

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA Y DI HOSPITAL LA PAZ
PASO DE LA CASTELLANA 261
28046 MADRID SPAIN
DRLUIS FELIPE PALLARDO 34 1 358 27 22

Patient/Test Information

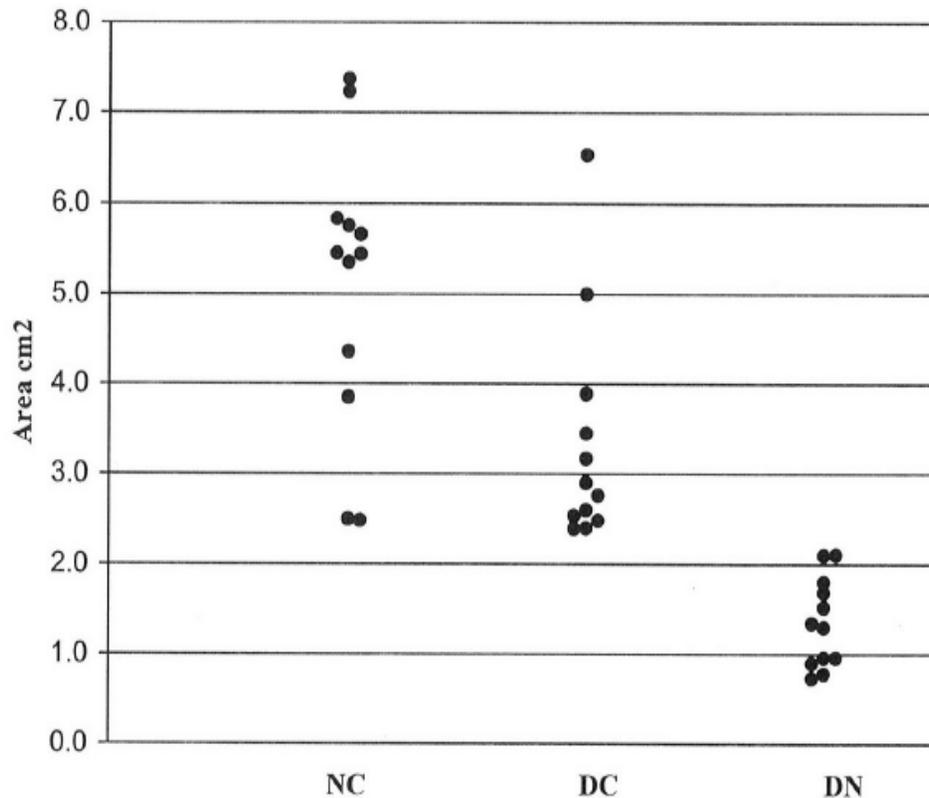
Test Number: 419-980123-3	Date: Fri Jan 23 10:30:33 1998
Patient: Rosario Barrio Puentes	Patient ID: 2
Age: 51 Sex: female	Height: 1.60 m Weight: 57 kg
Physician: Hillman	Case IV Operator: Hillman
Type of test: Cooling 4, 2, and 1.	Site being tested: left foot
Comment 1: Healthy subject	
Comment 2: None	



* Otros tests: **QSART** (“quantitative sudomotor axon reflex testing”)

Exploración fibras nerviosas finas

Reactividad vascular tras estímulo térmico o eléctrico



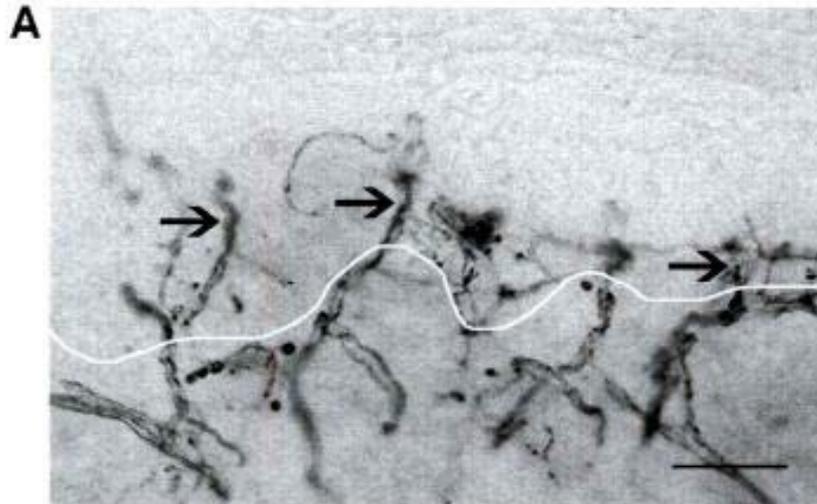
NC: normal.
DC: diabético control.
DN: diabético neuropatía

Figure 1—LDIflare areas (cm²) in the three groups of subjects. LDIflare was reduced in both diabetic groups compared with the NC group (DN, $P < 0.0001$; DC, $P = 0.01$, respectively) and was also significantly reduced in the DN group compared with the DC group ($P < 0.0001$).

Reactividad vascular ó respuesta vasomotora a estímulo nociceptivo (calor) valorada con “laser doppler imager”

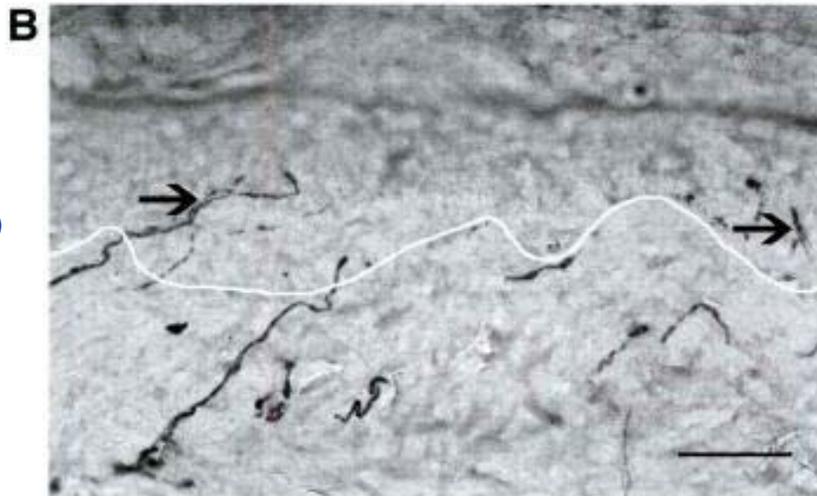
**Biopsia cutánea con inmunohistoquímica (panaxonal gen protein 9.5)
IENFD (“intraepidermal nerve fiber density”)**

normal

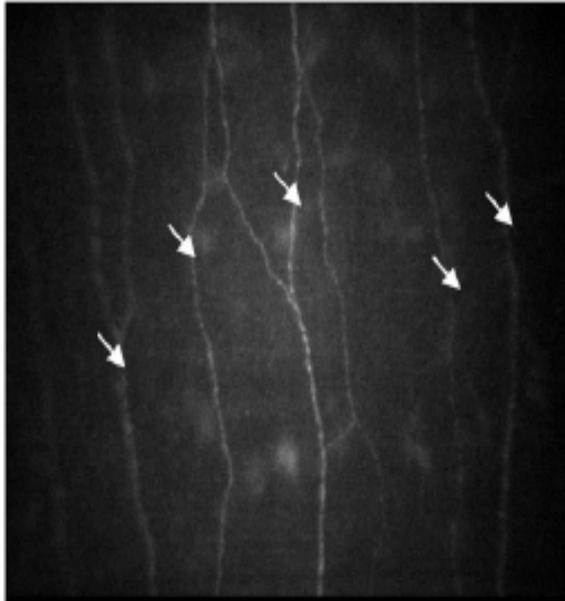


**Disminución de IENFD
en neuropatía
sensitiva**

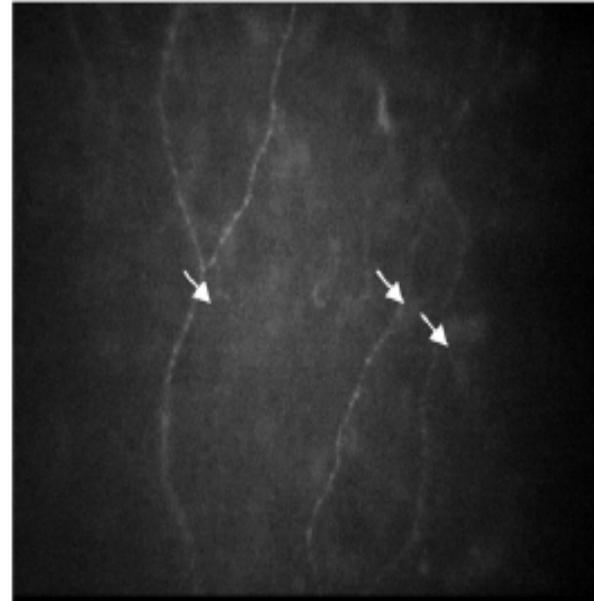
patológico



**Biomicroscopia corneal confocal .
CNFD (“corneal nerve fiber density”)**



normal



patológico

Valoración de fibras nerviosas finas (fibras C)

Trascendencia de neuropatía diabética de fibra fina (neuropatía periférica)

- **Neuropatía diabética dolorosa**
- **Manifestación precoz de la neuropatía diabética (disglucosis)**

Dolor neuropático

Prevalencia : 13-26 % neuropatía diabética

* **Relación con mal control metabólico.**

* **Relación con tratamiento insulínico**

* **Resolución espontánea**

- **Afectación fibras C**

*dolor superficial (disestesias, quemante, lancinante, alodinia...)

- **Afectación fibras Aδ**

*dolor profundo: (presión, rigidez, calambre, muscular..)

Table 13.3 Typical neuropathic symptoms

<i>Painful</i>		<i>Non-painful</i>
Burning pain		Asleep
Knife-like		'Dead'
Electrical sensations		Numbness
Squeezing		Tingling
Constricting		Prickling
Hurting		
Freezing		
Throbbing		
Sharp		

Mecanismos de dolor en la neuropatía diabética

Table 1 Mechanisms of neuropathic pain [8, 14, 15, 21]

Peripheral mechanisms	Central mechanisms
Changes in sodium channel distribution and expression	Central sensitisation
Altered neuropeptide expression	A- β fibre sprouting into lamina II of the dorsal horn
Sympathetic sprouting	Reduced inhibition of descending pathways
Peripheral sensitisation	
Altered peripheral blood flow	
Axonal atrophy, degeneration or regeneration	
Damage to small fibres	
Glycaemic flux	

**Alteraciones morfológicas
en pacientes con
neuropatía dolorosa tras
rápido control glucémico
("neuritis insulínica")**

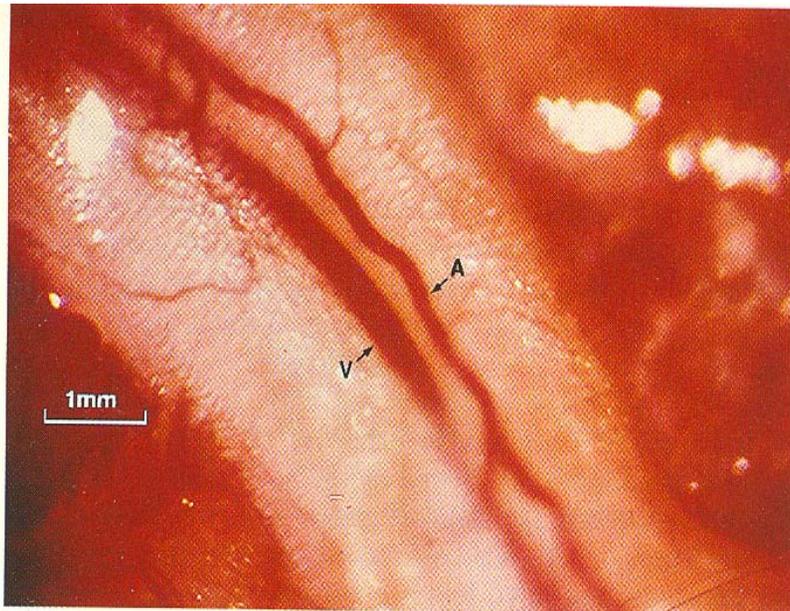


Fig.1. Sural nerve epineurial arterial (A) and venous (V) anatomy in a normal subject

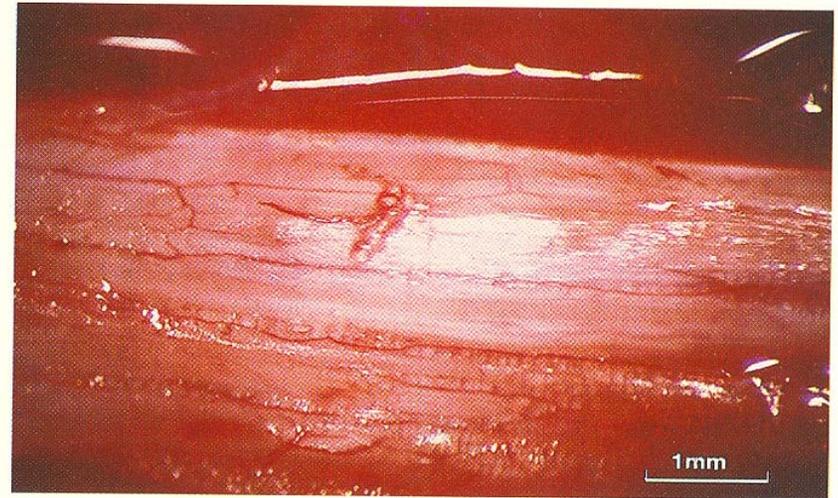


Fig.2. Arterial attenuation in a subject with insulin neuritis (Case 1)

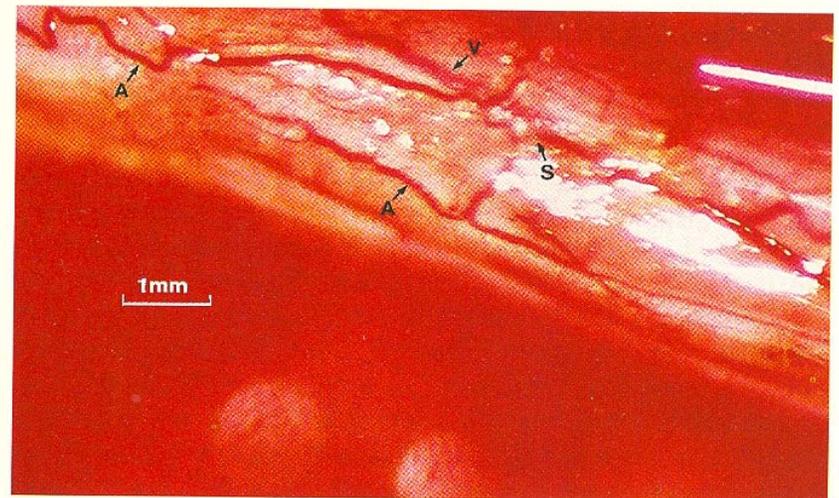


Fig.3. Arterial (A) attenuation, tortuosity and arterio-venous shunting (S) in Case 5. V, vein

Tratamiento neuropatía diabética dolorosa

- **Tratamiento patogénico**
- **Control glucémico y de otros factores de riesgo vascular (HTA, dislipemia, tabaco, alcohol)**
- **Tratamiento farmacológico**
- **Terapia física (TENS , acupuntura, terapias de relajación, balneoterapia..)**
- **Apoyo psíquico**

Tratamiento neuropatía (bases patogénicas)

- **Control hiperglucemia**
- **Estrés oxidativo (ácido α -lipoico)**
- **Vía polyol (Inhibidores aldosa reductasa).**
- **Inhibidores PKC (ruboxistaurina)**
- **Inhibición glicación no enzimática de proteínas (aminoguanidina)**
- **Déficit myo-inositol (myo-inositol).**
- **Déficit síntesis ácido γ -linolenico (Acido γ -linolenico)**
- **Hipoxia neural (vasodilatadores, prostaglandinas.IECAs)**
- **Péptido C**
- **Neurotropismo (Nerve growth factor)**
- **Metabolismo a. grasos cadena larga (acetyl-L-carnitina)**

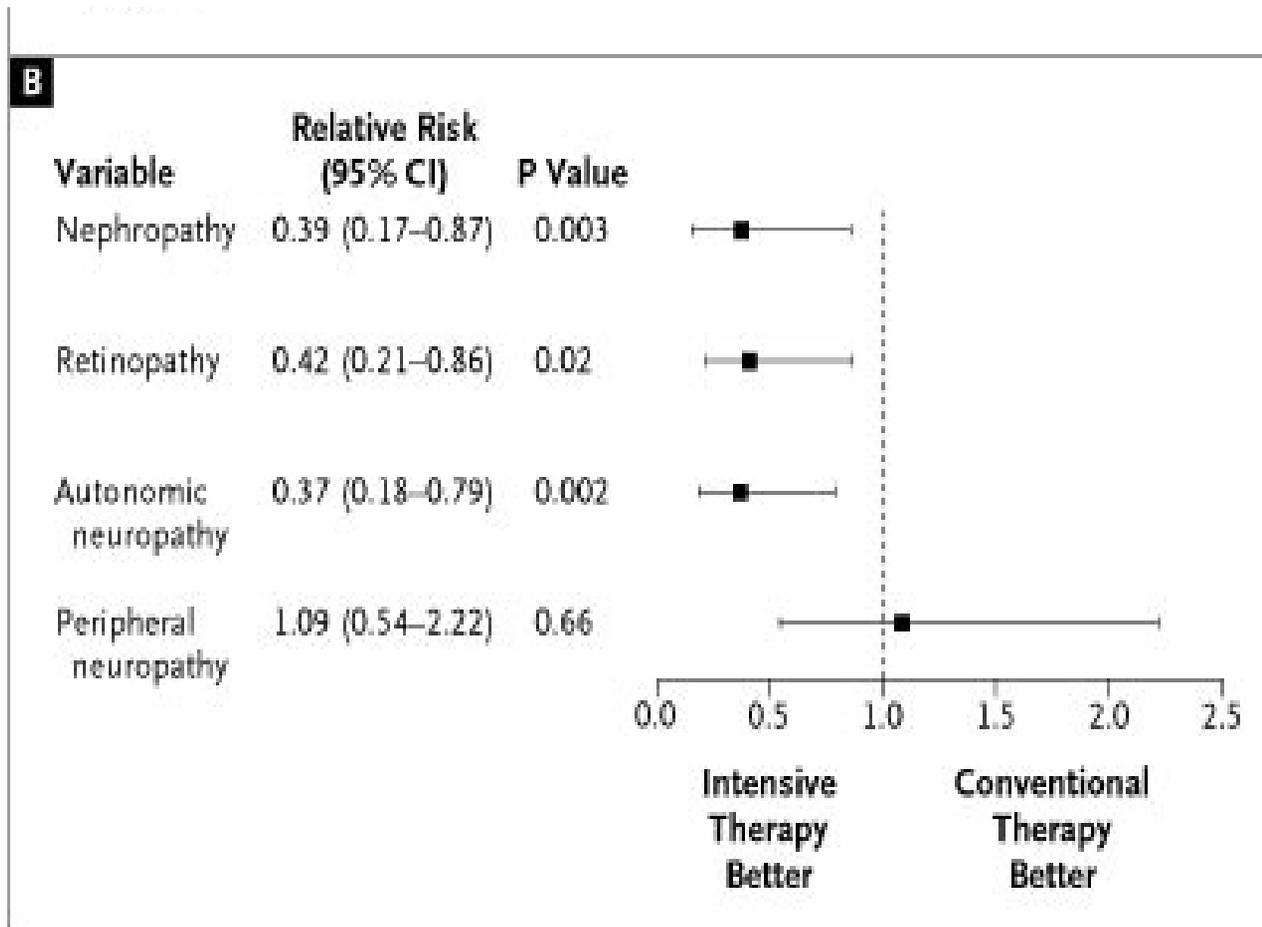
Control glucémico y neuropatía diabética

- **Influencia positiva del control de la hiperglucemia.**
 - * **Polineuropatía** (DCCT 2009, Kumamoto Study, 2000)
 - * **Neuropatía autónoma** (DCCT 2010 , Steno-2 2003)
 - * **Neuropatía dolorosa** (Boulton et al. Diabetes Care 1982; 5:386)(Oyibo SO et al .Diabetic Medicine 2002;19:870)
- **No influencia de control de variabilidad glucémica** (Siegelar SE et al. Diabetologia 2009; 52: 2229)
- **Empeoramiento post-tratamiento diabetes (“neuritis insulínica”)** (Tesfaye S et al. Diabetologia 1996;36: 329)

Infusión continua subcutánea de insulina (ICSI) y mejoría de neuropatía dolorosa

	Basal	6 semanas ICSI	4 meses ICSI
Dolor (“score” 1-10)	7,2 ± 0,5	2,5 ± 0,6 **	2,2 ± 0,6 **
Velocidad conducción n. peroneal (m/s.)	35,7 ± 1,3	39,3 ± 1,7 **	39,6 ± 1,9 **
Dintel sensibilidad vibratoria	30,6 ± 3,5	26,3 ± 3,7 *	20,7 ± 2,5 **

Mejoría de neuropatía autonómica y control multifactorial (glucemia, TA, dislipemia..) en DM2



Steno-2 Study (NEJM 2003;348:383)

Tratamiento farmacológico neuropatía diabética dolorosa

	Clase	Fármaco	NNT *	Efectos secundarios
Antidepresivos	Tricíclicos	Amitriptilina	2,1	Sedación, sequedad bucal, aumento peso, disfunción sexual...
		Desipramina	2,2 / 3,2	
		Imipramina	1,3 / 2,4 /3	
		Clomipramina	2,1	
		Nortriptilina	1,2	
	Inhibidores selectivos de recapatación serotonina y norepinefrina	Duloxetina	4,9 / 5,3	Naúseas, somnolencia, mareos, sequedad bucal
		Venlafaxina	4,6 / 6,9	Naúseas, somnolencia
	Anticonvulsivantes : Moduladores canales calcio (α_2-δ ligandos)	Gabapentina	3,8 / 4	Mareos, somnolencia, edemas.
		Pregabalina	4 / 6	Mareos, somnolencia, edemas.
	Inhibidores sustancia P	Capsaicina	5,7	Prurito, quemazón local
Opioides	Tramadol	3,1 / 4,3	Naúseas, esteñimiento,	
	Oxicodona	2,6	Naúseas, esteñimiento	

*NNT: Número de personas necesarias de tratar, para obtener un descenso del dolor del 50 %.
(Ziegler D. Diabetes Care 2009;32 (supl. 2):S\$!\$..

Box A Drug dosages

- Start at a low dose, as indicated in the table.
- Titrate upwards to an effective dose or the person's maximum tolerated dose (no higher than the maximum dose listed in the table).

Drug	Starting dose	Maximum dose
Amitriptyline*	10 mg/day	75 mg/day ^a
Pregabalin	150 mg/day ^b (divided into 2 doses)	600 mg/day (divided into 2 doses)
Duloxetine	60 mg/day ^b	120 mg/day
Tramadol ^c	50–100 mg not more often than every 4 hours	400 mg/day

^a Higher doses could be considered in consultation with a specialist pain service.

^b A lower starting dose may be appropriate for some people.

^c As monotherapy. More conservative titration may be required if used as combination therapy.

Antidepresivos
triciclicos.
Doluxetina



Pregabalina.



Tramadol

NHS

*National Institute for
Health and Clinical Excellence*

Issue date: March 2010

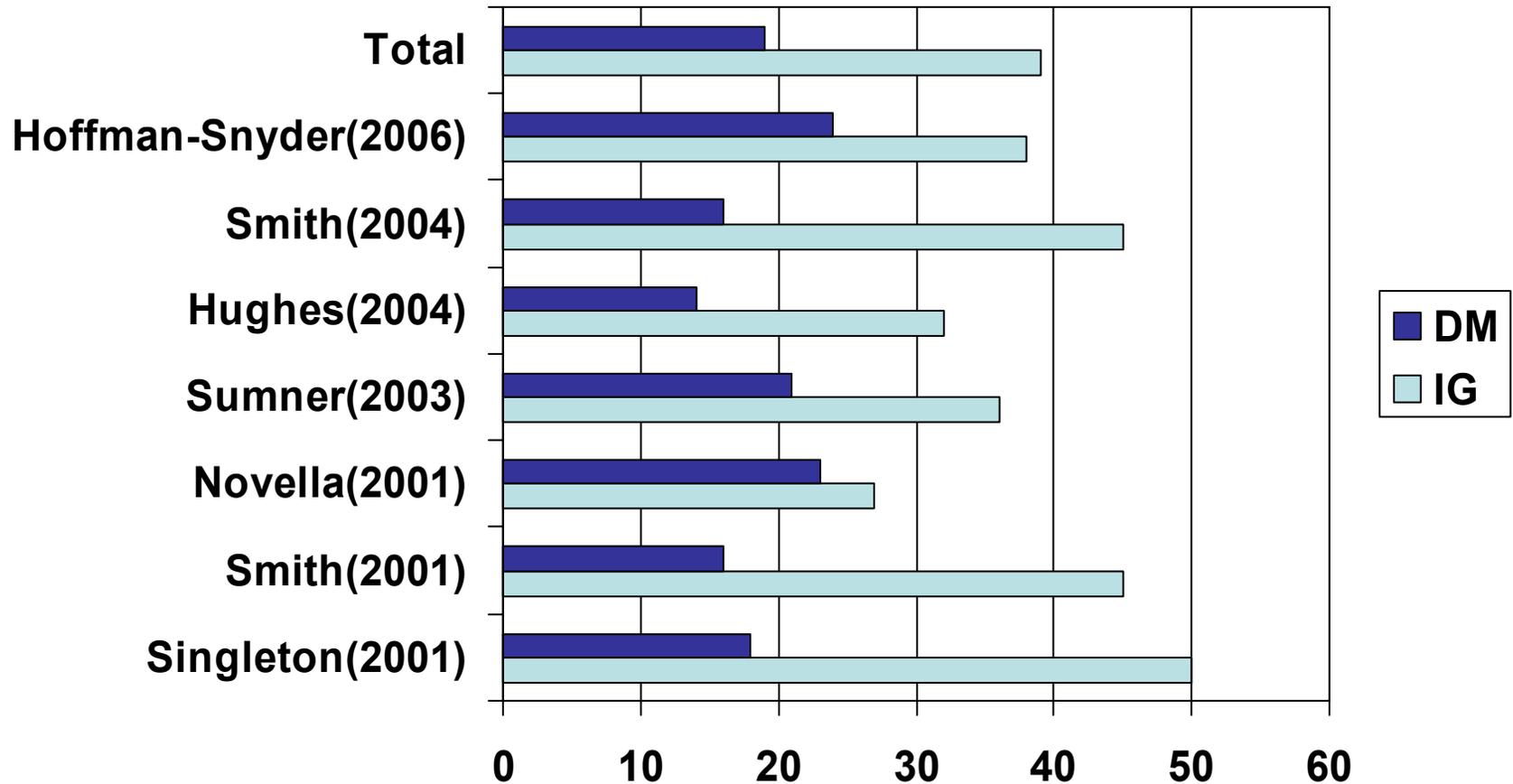
Neuropathic pain

Tratamiento polineuroatía diabética dolorosa

Trascendencia de neuropatía diabética de fibra fina (neuropatía periférica)

- **Neuropatía diabética dolorosa**
- **Manifestación precoz de la neuropatía diabética (disglucosis)**

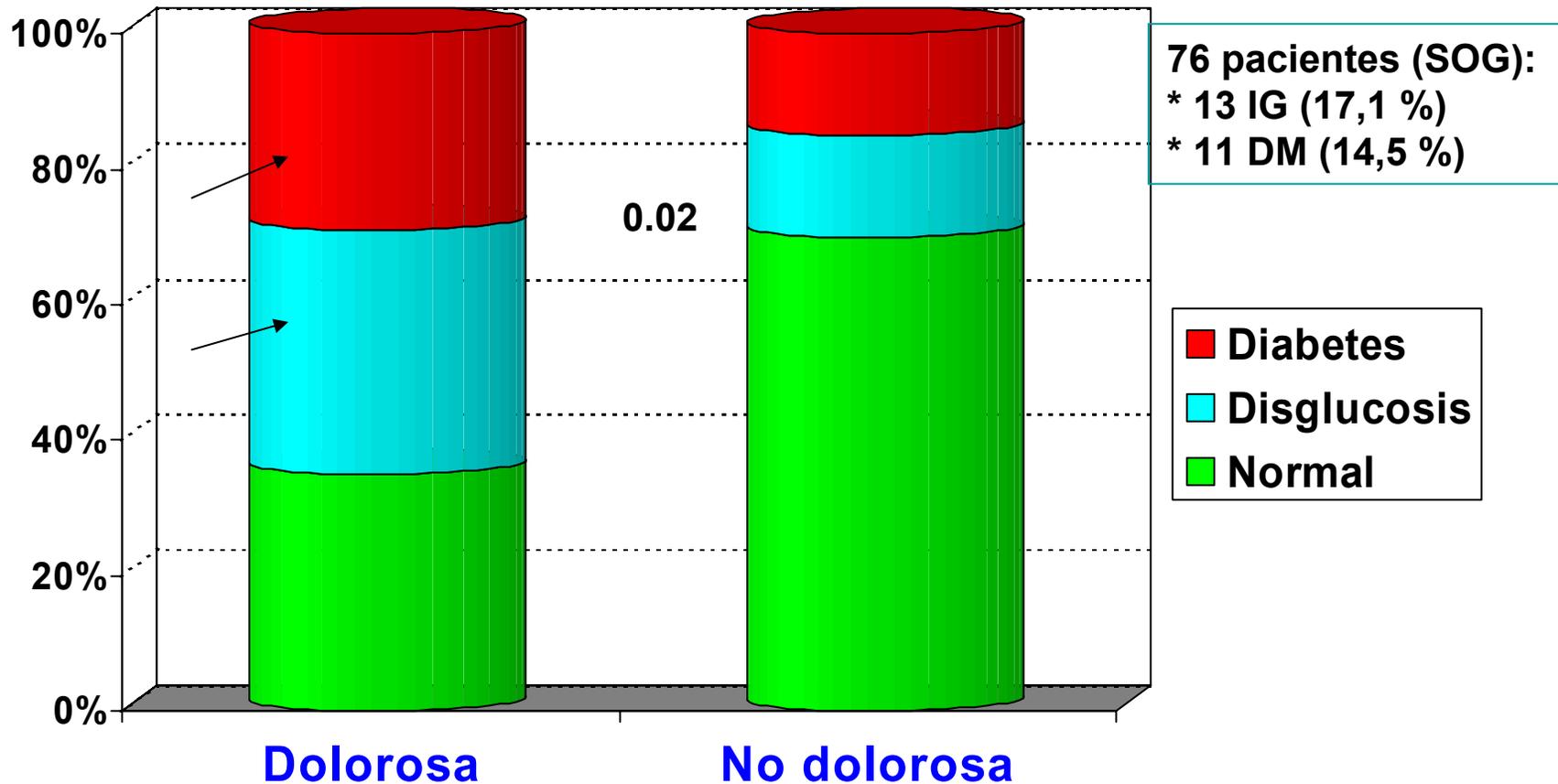
Aumento de prevalencia de intolerancia glucídica (IG) ó diabetes mellitus (DM) en polineuropatía distal simétrica “idiopática”



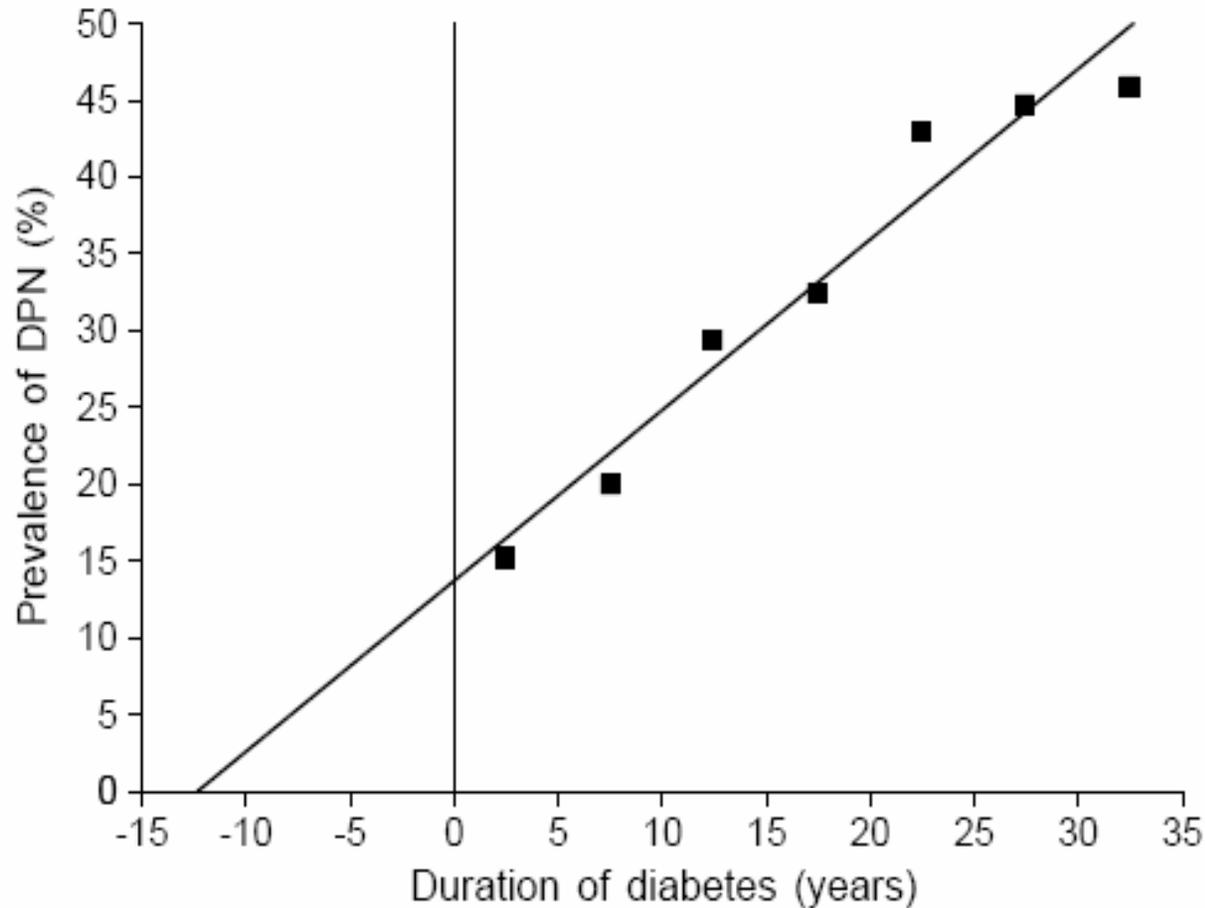
Población general (NHANES ,1998): IG: 15,8 %

Neuropatía periférica sensitiva “idiopática”.

Mayor predominio de disglucosis en neuropatía dolorosa



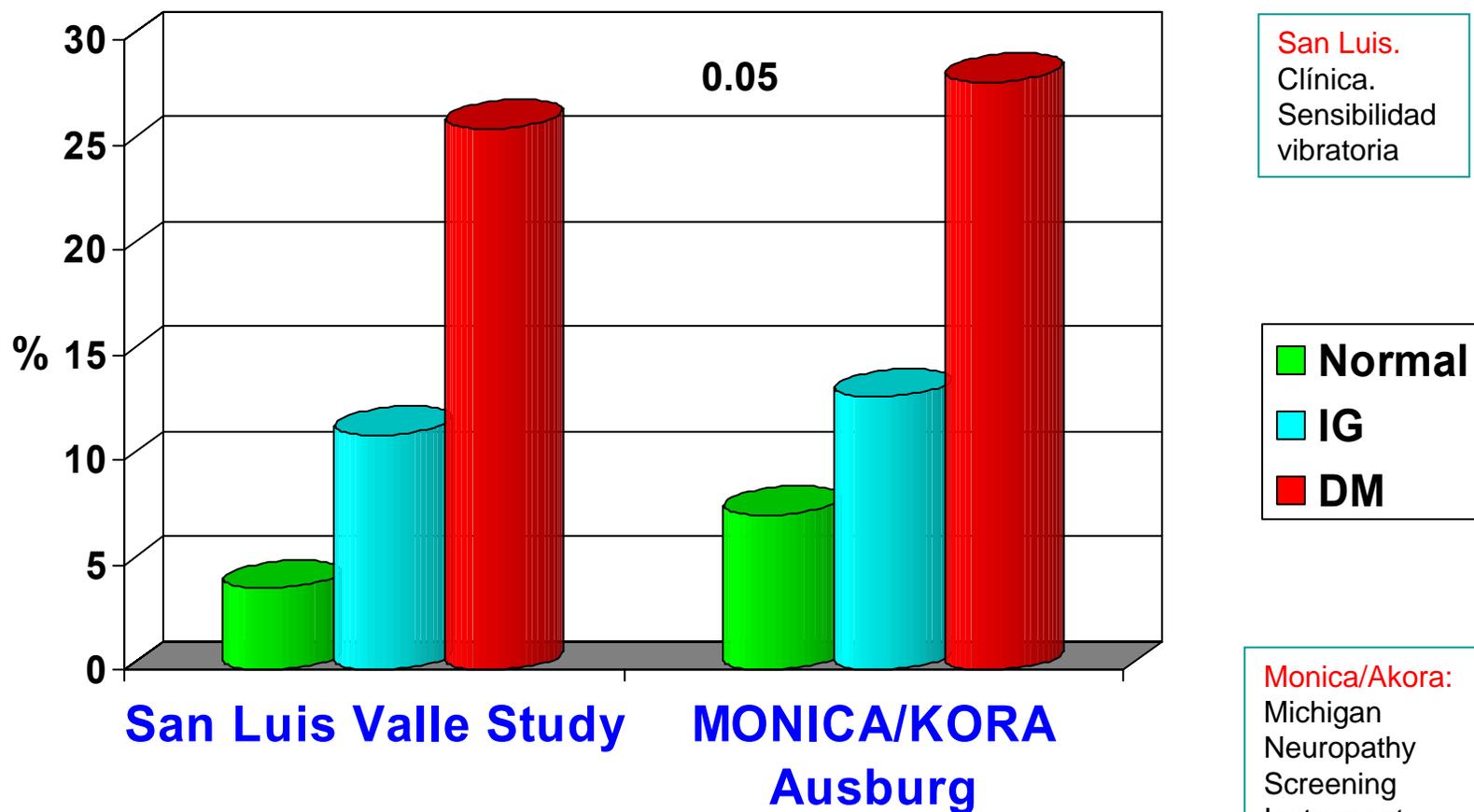
Historia natural de la polineuropatía diabética en DM2



Aumento de prevalencia de neuropatía en disglucosis

Estudios poblacionales

(valoración fundamental de fibra nerviosa gruesa)

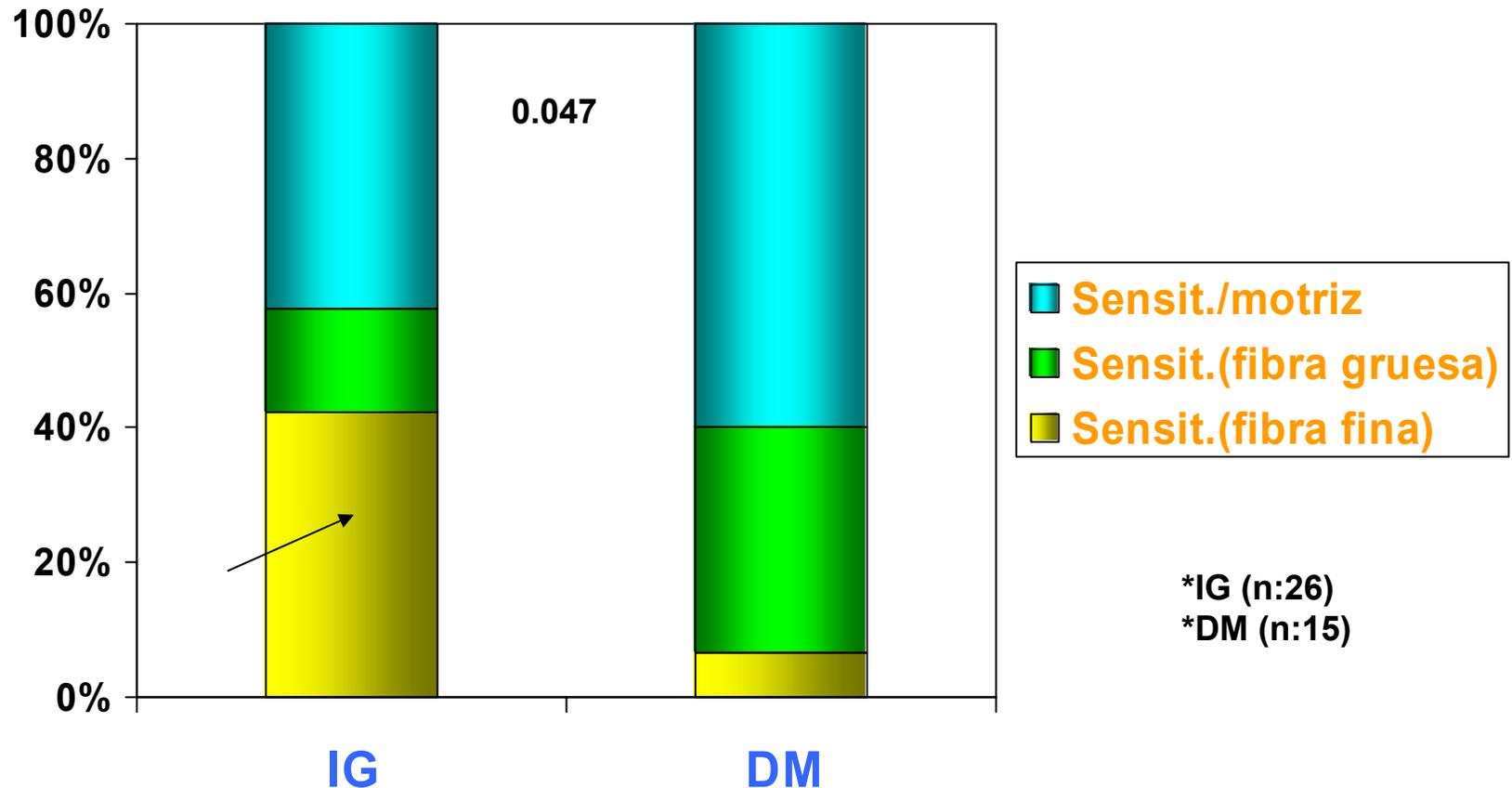


Ziegler D et al. Diabetes Care 2008;31: 464.
Franklin GM et al. Am J Epidemiol 1990; 131: 633

Existencia precoz de neuropatía diabética de fibra fina en disglucosis (IG)

- *Función autonómica cardíaca (Wu, 2007, Putz, 2009)**
- *Función sudomotora (Grandinetti,2007; Isak, 2008)**
- *Disminución INEFD (Smith; 2001; Sumner 2003)**
- *Disminución LIDflare a hipertermia (Green, 2010)**
- *Disminución flujo cutáneo microvascular tras iontoforesis con acetilcolina (Smith, 2006)**
- *Disminución CNFD (Tavakoli , 2009)**

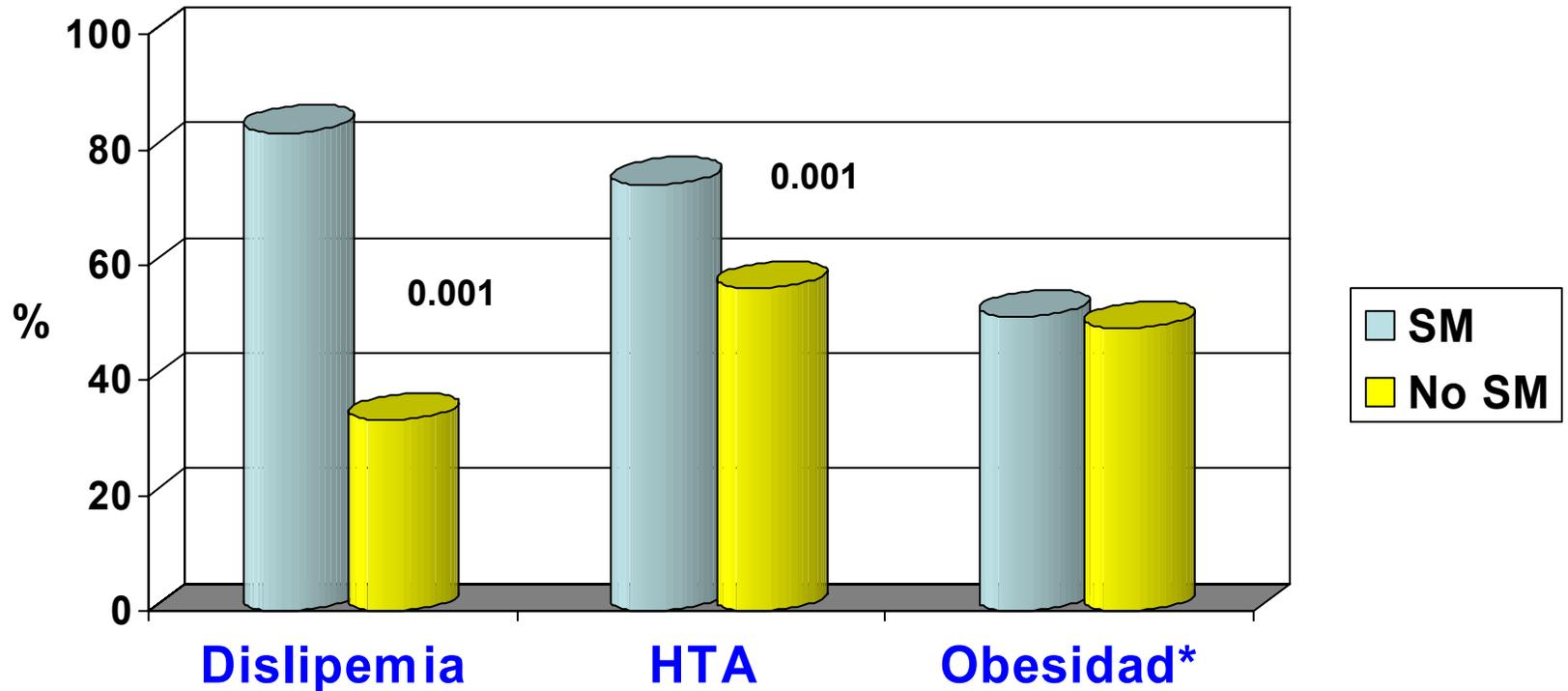
Afectación precoz de fibras nerviosas finas. Predominio de afectación de fibra nerviosa fina en IG frente a DM



Pacientes con polineuropatía (NIS score, velocidad de conducción, IENFD)

**Presencia de neuropatía de fibra fina en sujetos con Síndrome Metabólico (SM) con tolerancia glucídica normal.
Relación con otros componentes del SM**

Neuropatía fibra fina

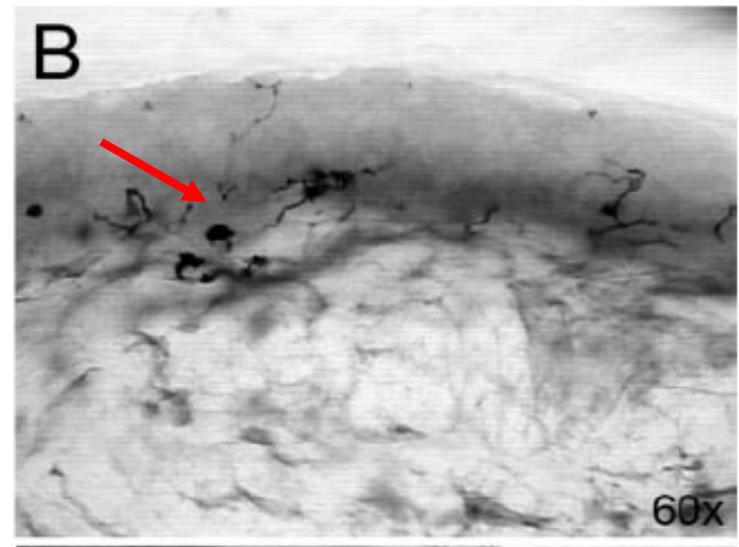
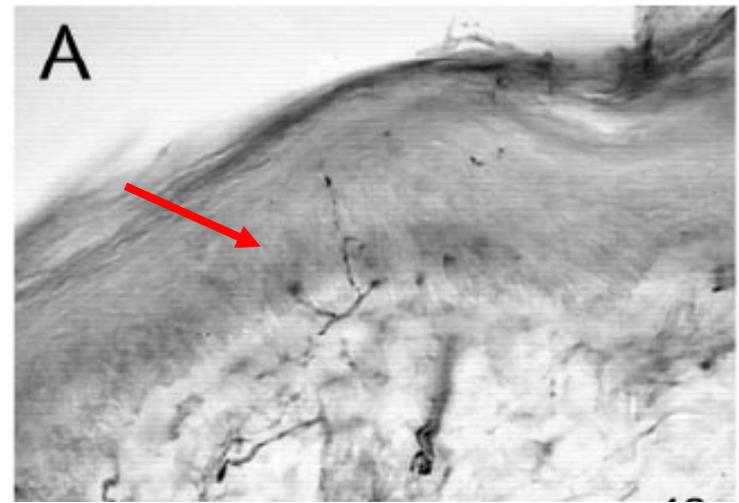
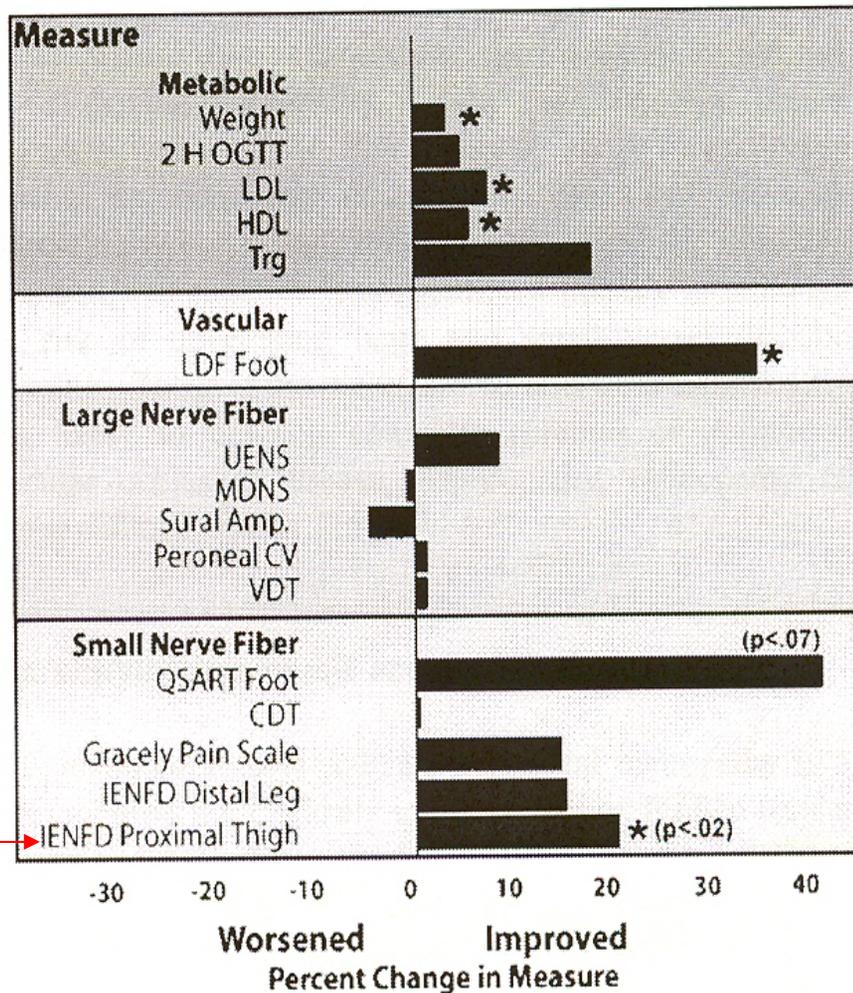


*Smith AG et al. Journal of Neurological Sciences 2008; 273: 25.

* Ilane-Parika P et al. Diabetes Care 2004; 27:2135

* Sí existe diferencia significativa en mujeres

Influencia de dieta y ejercicio (1 año) en prediabéticos con neuropatía periférica



Conclusiones (I)

- **La neuropatía diabética de fibra fina (NDFF) es a veces difícil de confirmar en la exploración clínica rutinaria. En la actualidad comienzan a instaurarse técnicas sencillas de cribaje (Neuropad, Neuroquick) y se desarrollan métodos más sofisticados (IENFD, CNFD) .**
- **La neuropatía dolorosa , como manifestación fundamental de NDFF , puede condicionarse tanto por el mal control metabólico como por el propio tratamiento insulínico,**
- **El tratamiento de la neuropatía dolorosa debe abarcar el control glucémico y de factores de riesgo cardiovascular, junto con el oportuno tratamiento farmacológico .**

Conclusiones (II)

- **En la denominada neuropatía periférica “idiopática “ es frecuente la existencia de disglucosis.**
- **Es frecuente la presencia de NDFF en pacientes con disglucosis ó en fase precoz de la diabetes.**
- **La presencia de síndrome metabólico puede condicionar la existencia de NDFF**
- **La NDFF en sujetos prediabéticos parece mejorar con cambio de estilo de vida.**



**Yo me llevé, un ruiseñor
lejos, muy lejos de España,
y a cantar de mi aprendió:
- ¡Quiero vivir en Granada!...**

Angel Ganivet (Granada 1865- Riga 1898)



Yo he asistido a algunos congresos internacionales, yno crean en los progresos que se dice han de traer esos órganos de la ciencia. De **cuatro sesiones** que celebre un congreso, la **primera** se dedica a pelear por los puestos de las mesas... La **segunda sesión** se dedica a distribuirse el trabajo. La **tercera** a discutir el lugar dónde se ha de celebrar la próxima reunión del congreso. . Por fin , en la **cuarta** se habla algo del asunto; pero resulta que la mitad de los congresistas no saben nada de la materia y han tomado la reunión como pretexto para viajar de balde, y la otra mitad se expresa en varias lenguas, pues no todos aceptan el francés....

Angel Ganivet (Granada 1865. Riga 1898) “Granada la bella” (1896)