

Neuropatía diabética

Conceptos actuales sobre etiopatogénesis, diagnóstico y tratamiento

EDUARDO ZORRILLA HERNÁNDEZ* ♦ ALBERTO FRATI MUNARI**
ÓSCAR LOZANO CASTAÑEDA*** ● SALVADOR VILLALPANDO HERNÁNDEZ****
ANDREW J.M. BOULTON*****

Resumen

La neuropatía diabética es una complicación crónica de la diabetes mellitus que ocurre en aproximadamente 50% de los pacientes con diabetes mellitus de larga evolución. Es consecuencia de la hiperglucemia, probablemente a través de: a) la activación de aldosa reductasa, acumulación de sorbitol y disminución del miionositol intracelular, disminución de la actividad de la Na⁺/K⁺-ATPasa, pérdida de los canales de sodio y desmielinización; b) glucación de proteínas; c) microangiopatía. El primer mecanismo es el más claramente demostrado.

La neuropatía puede ser subclínica, o clínica. La última se manifiesta más frecuentemente como polineuropatía periférica bilateral y simétrica que causa dolor y alteraciones de la sensibilidad con distribución "en guante y calcetín", debilidad muscular, hiporreflexia, úlceras plantares y atropatía. Otros síndromes menos frecuentes son neuropatía de nervios craneales o de raíces toracocaudales. El diagnóstico se fundamenta en los datos clínicos y puede apoyarse en anomalías de la velocidad de conducción nerviosa, de los potenciales evocados somatosensoriales y de la biopsia del nervio sural, que son métodos muy sensibles aunque no específicos.

El tratamiento etiopatogénico se fundamenta en el control de la glucemia y en la administración de inhibidores de la aldosa reductasa. Con estos se ha obtenido mejoría clínica, electrofisiológica e histológica. El tratamiento sintomático más utilizado ha sido con carbamazepina, fenilhidantoína, antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas. Las mononeuropatías se recuperan en 6 meses o menos. La polineuropatía se considera irreversible y progresiva, aunque con control glucémico excelente o con inhibidores de aldosa reductasa se ha logrado estabilización y regresión del daño neurológico.

Palabras clave: Neuropatía, complicaciones de la diabetes, diabetes mellitus, inhibidores de aldosa reductasa, tolrestat, sorbitol.

Summary

Diabetic neuropathy (DN) is chronic complication which occurs in 50% of long standing diabetes mellitus. DN is a consequence of hyperglycemia probably through the following mechanisms: a) activation of aldose-reductase, intracellular sorbitol accumulation and myoinositol depletion, reduced activity of Na⁺/K⁺-ATPase, loss of Na⁺ channels and demyelination; b) proteins glycation; c) microangiopathy; the first mechanism being the best known and the most reliable.

DN may be subclinical or clinical. The main clinical picture is a peripheral, bilateral, symmetric polyneuropathy with a "socks and gloves" sensory impairment, muscular weakness, hyporeflexia, plantar ulcers and arthropathy. Less frequent syndromes are proximal motor neuropathy and mononeuropathy of cranial nerves or thoraco-abdominal roots. Diagnosis is based on clinical data, and may be sustained on impaired nerve conduction velocity, abnormal evoked somatosensory potentials, or sural nerve biopsy. These methods are highly sensitive but unspecific.

Etiopathogenic treatment is based on glycemic control and aldose reductase inhibitors. Improvement in clinical, electrophysiologic and histopathologic data have been obtained with the latter.

Symptomatic treatment includes carbamazepin, phenytoin, tricyclic antidepressants and phenotiazin. Mononeuropathies tend to complete recovery in less than 6 months. Polyneuropathy is thought to be irreversible and progressive; however, with excellent glycemic control or with aldose reductase inhibitors nerve damage may be stabilized or even reversed.

Key words: Neuropathy, diabetes complications, diabetes mellitus, aldose reductase inhibitors, tolrestat, sorbitol

* Presidente de la Asociación Mexicana al Servicio del Diabético, A.C., México, D.F.

** Jefe del Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico la Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

*** Vocal, Federación Mexicana de Asociaciones de Diabetes, A.C. Endocrinología, Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F.

**** Jefe, Dirección de Crecimiento y Desarrollo, Unidad de Investigación, Hospital de Gineco-Obstetricia número 4, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

***** Medicine Department, Manchester Infirmary, Manchester, England.

Correspondencia: Dr. Alberto Frati, Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza, IMSS, Series y Zaachila S/N, Col. La Raza, 02990 México, D.F.

Introducción

La neuropatía es la complicación crónica de la diabetes mellitus más frecuentemente encontrada.¹ Puede ser clínica (sintomática), o subclínica (asintomática, pero con signos clínicos o anormalidades cuantitativas de la función nerviosa).² En un estudio reciente la prevalencia de neuropatía diabética clínica fue de 10%, pero se puede elevar al doble o más si se incluyen los casos de neuropatía subclínica.⁴

Pirart³ estudió en forma prospectiva 4,400 pacientes diabéticos de 1947 a 1973. La prevalencia de neuropatía clínica aumentó con la duración de la diabetes en forma lineal, desde 7.5% en el momento del diagnóstico a 50% después de 25 años de diabetes. En pacientes diabéticos tipo I seguidos en forma prospectiva, se demostró disminución de la velocidad de conducción nerviosa en 8% de los pacientes al momento de hacer el diagnóstico de diabetes, en 14% después de un año del diagnóstico, el 27% de 2 a 5 años y 48% cuando la diabetes tenía una duración mayor de 5 años.⁶

La neuropatía diabética autonómica es menos manifiesta clínicamente. Sin embargo, se estima que 50% de los hombres diabéticos desarrollan impotencia después de 15 años de diabetes y que en 60% a 70% de los pacientes que han tenido diabetes durante 20 años o más se encuentran síntomas de alteración autonómica.¹⁻³ La frecuencia de neuropatía autonómica y somática depende también de su búsqueda intencionada.

La mayor prevalencia de neuropatía diabética está relacionada con diabetes de larga duración, pobre control de los niveles de glucemia, edad avanzada, nefropatía, hipertensión arterial, sexo masculino y estatura alta.⁴

En este artículo se revisan los aspectos más importantes de la patogénesis, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la neuropatía diabética que afecta los nervios somáticos.

Etiología y patogénesis

En la actualidad se acepta que diversas alteraciones metabólicas de la diabetes juegan un papel patogénico en la neuropatía.⁷ Algunos autores consideran que las alteraciones de los capilares de los nervios podrían ser un factor primario en el desarrollo de neuropatía diabética. Aunque no hay evidencias de que la isquemia sea el trastorno básico en la mayoría de las lesiones de los nervios periféricos en la diabetes, podría contribuir a la expresión de la neuropatía.

Hiper glucemia

Numerosos estudios clínicos han proporcionado evidencias de que la neuropatía diabética es más común y más grave en pacientes con diabetes no controlada.⁸⁻¹²

Con determinaciones de hemoglobina glucada también se ha demostrado que un pobre control de la glucemia correlaciona con la presencia de neuropatía clínica y anormalidades de la velocidad de conducción nerviosa.¹³⁻¹⁴ En pacientes diabéti-

cos con neuropatía, un buen control de la glucemia puede producir mejoría significativa de la percepción de la vibración¹² y del dolor.¹⁵⁻¹⁶ Finalmente, varios autores han informado mejoría de la velocidad de conducción nerviosa en diabéticos tipo I tratados con bombas de infusión de insulina⁷ y diabéticos tipo II en quienes se inició el tratamiento con insulina.^{18,19}

Las observaciones anteriores apoyan que el control óptimo de la glucemia debe ser objetivo fundamental en el tratamiento de la neuropatía diabética, independientemente de que se instituyan o no otras medidas.

En años recientes se han realizado numerosos estudios para explicar cómo es que la hiperglucemia produce cambios bioquímicos, funcionales y estructurales en los nervios. La hiperglucemia y el aumento de la concentración de glucosa intracelular en el nervio dan origen a dos alteraciones metabólicas que tienen importancia en la patogénesis de la neuropatía diabética: la activación de la vía de los polioles y un aumento de la glucación de las proteínas. A continuación se describen ambas alteraciones.

Activación de la vía de los polioles

La vía de los polioles consiste en la acción en secuencia de dos enzimas. La primera, reductasa de las aldosas (o aldosa reductasa), convierte en forma irreversible la glucosa en sorbitol; la segunda, deshidrogenasa de sorbitol, es responsable de la conversión reversible de sorbitol a fructuosa. La enzima limitante es la reductasa de aldosa, la cual puede actuar sobre varias hexosas y tiene una baja afinidad por sus sustratos, de manera que la reacción para producir sorbitol sólo se ve acelerada en presencia de una concentración intracelular elevada de glucosa.²⁰

La aldosa reductasa no se encuentra presente en todos los tejidos, pero se le ha demostrado en aquellos que sufren complicaciones de la diabetes, tales como cristalino, pericitos de los capilares de la retina, riñón, endotelio vascular y nervio periférico, donde se localiza en la células de Schwann.²¹

Para que la glucosa ingrese al tejido adiposo y al músculo se requiere de insulina. Por el contrario, en los tejidos que desarrollan complicaciones crónicas de la diabetes, la glucosa ingresa libremente a las células sin requerir insulina. En estos tejidos donde además está presente la aldosa reductasa, el exceso de glucosa intracelular es convertido proporcionalmente a sorbitol y fructuosa; el acúmulo de éstos se ha demostrado en la diabetes humana y experimental.²²

No se conoce con precisión la forma en que la acumulación de sorbitol altera la función y la estructura de los nervios periféricos en la diabetes. El proceso patológico básico en la polineuropatía diabética es una variedad de lesión neuronal "retrograda" caracterizada por la degeneración y pérdida de los axones con desmielinización segmentaria asociada.²³ Aún es motivo de discusión si la desmielinización es la causa del daño de los axones o si, por el contrario, es secundaria a la degeneración axonal.

La célula de Schwann tiene una íntima relación anatómica con los axones, tanto mielinizados como sin mielina. Es responsable de la síntesis de mielina y parece jugar un papel importante en proporcionar energía a los nodos de Ranvier. La lesión de las células de Schwann daría por resultado desmielinización, disminución de velocidad de conducción nerviosa y probablemente daño axonal. En la diabetes, la célula de Schwann acumula un exceso de sorbitol, debido a que posee reductasa de las aldosas. Inicialmente se pensó que este exceso de sorbitol podría causar daño celular a través de un efecto osmótico; posteriormente se ha aclarado que la hiperglucemia y la activación de la vía de los polioles causan además otras alteraciones bioquímicas y funcionales en estas células (Figura 1). La hiperglucemia reduce la concentración intracelular de mionositol inhibiendo competitivamente su captación.

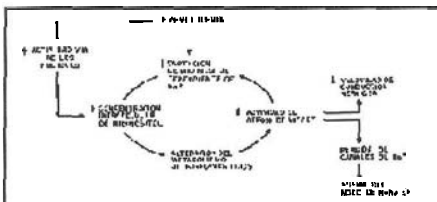


Fig. 1. Probable patogenia de la neuropatía diabética, a través de la activación de la vía de los polioles.

La activación de la vía de los polioles también contribuye a reducir la concentración intracelular de mionositol por un mecanismo no bien identificado. La reducción de mionositol en las células del nervio lleva a una disminución de la actividad de la ATPasa de sodio-potasio, a través de alterar el metabolismo de los fosfoinosítidos. Como la captación de mionositol en el nervio es dependiente de sodio, la disminución de la actividad de la ATPasa también reduce la captación de mionositol. Otras consecuencias de la alteración de la actividad de la ATPasa son la disminución de la velocidad de conducción nerviosa y anomalías de otros procesos dependientes del sodio.²⁴

En la diabetes experimental se ha demostrado acumulación de sorbitol en las neuronas, asociada con disminución del transporte axonal y alteración de la transmisión de los impulsos nerviosos.²⁵

Por lo anterior, la activación de la vía de los polioles puede culminar en la alteración de la función celular tal vez en la muerte de las células de Schwann y de los axones.²⁶

Glucación de las proteínas

Otra importante consecuencia de la hiperglucemia es la excesiva glucación (glucosilación no enzimática) de las proteínas.

La glucación puede ocasionar inactivación de enzimas, uniones de una proteína con otra, atrapamiento de proteínas solubles, anomalías de la función de los ácidos nucleicos y aumento de la inmunogenicidad.²⁷ Se ha propuesto que este cambio secundario a la hiperglucemia podría participar en la patogénesis de la neuropatía periférica, a través de la glucación de las proteínas de la membrana celular, de la mielina y de las proteínas estructurales de los cuerpos neuronales y de los axones.²⁴ Existen algunas evidencias experimentales de que la glucación de las proteínas involucradas en el transporte axonal podría ser importante en la degeneración de los axones; la glucación de la mielina podría alterar su síntesis o su degradación, favoreciendo la desmielinización.²⁸⁻³⁰

Otras anomalías secundarias a la hiperglucemia

En la diabetes existen alteraciones del contenido de glucoproteínas y engrosamiento de la membrana basal de los capilares, pero no se han informado cambios semejantes en la membrana basal de los nervios.

En la diabetes se han descrito anomalías de los componentes lipídicos de la mielina asociados con la disminución de la velocidad de conducción nerviosa. Tales alteraciones se corrigen con administración de insulina y, por lo tanto, se consideran secundarias al trastorno del metabolismo de los carbohidratos.

Microangiopatía

En épocas previas, se propuso que la microangiopatía de la diabetes era responsable de la neuropatía.³¹ Tal concepto se basaba en la demostración histológica de engrosamiento de hialinización de los *vasa nervorum* de los nervios periféricos en pacientes diabéticos.³² Más recientemente, Dick ha indicado que la distribución especial de la pérdida de fibras nerviosas en la polineuropatía diabética sugiere isquemia.³³ No obstante, las características clínicas y experimentales de la polineuropatía diabética en general no concuerdan con el concepto de isquemia difusa.³⁴

Por otro lado, algunas variedades de neuropatía focal, como las lesiones aisladas de los nervios oculomotores y otras neuropatías motoras proximales se han asociado con lesiones isquémicas de estos nervios.^{35,36}

Manifestaciones clínicas

La neuropatía diabética puede afectar el sistema nervioso periférico somático a diferentes niveles, dando lugar a radiculopatía (raíz nerviosa), mononeuropatía (nervio espinal o craneano) o polineuropatía (terminales nerviosas). En el pasado inclusive se sugirió la posibilidad de alteraciones de la placa neuromuscular en los casos de amiotrofia diabética;³⁷ en la actualidad se considera que esta condición es una radiculopatía o mononeuropatía.

La polineuropatía diabética puede afectar en forma independiente a las fibras nerviosas grandes mielinizadas o las

fibras nerviosas pequeñas tanto mielinizadas como sin mielina.³⁸ Cuando se dañan las fibras grandes existe alteración de la sensibilidad propioceptiva y a la vibración y una disminución de los reflejos tendinosos; cuando predomina la lesión de las fibras pequeñas se pierde la sensibilidad a la temperatura, tacto y dolor, y el paciente presenta dolor severo, de tipo quemadura, distal en las extremidades, así como trastornos de la sudoración. Se ha sugerido, por lo tanto, que en la clínica se puede distinguir una variedad de polineuropatía diabética sensorial de fibras pequeñas (con dolor y disminución de la sensibilidad a la temperatura) y una variedad de fibras grandes (con alteración de la sensibilidad propioceptiva y vibratoria y pérdida de los reflejos musculares).^{39,40} Sin embargo, no siempre se ha demostrado la pérdida predominante de fibras pequeñas en la neuropatía diabética dolorosa¹⁵ y en 80% de los casos de polineuropatía existe lesión de ambos tipos de fibras y cuadros clínicos combinados.³⁴ Como el estudio de conducción nerviosa valora la función de las fibras grandes sensitivas y motoras, tales estudios pueden encontrarse normales aun en presencia de síntomas severos de neuropatía cuando estos se deben a alteraciones que afectan principalmente las fibras pequeñas.^{34,39}

Debido a la diversidad de los sitios anatómicos que pueden ser afectados por la neuropatía diabética, ésta puede producir una gran variedad de manifestaciones clínicas. Para describirlas en la actualidad existe la tendencia a agruparlas en varios síndromes^{34,38-41} como los mencionados en el cuadro 1. Tales síndromes se manifiestan en forma más o menos bien definida en la mayoría de los pacientes, aunque también se llegan a observar cuadros clínicos mixtos.

CUADRO 1	
SÍNDROMES CLÍNICOS DE NEUROPATÍA DIABÉTICA	
1. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA	2. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL MOTORA
3. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL MIXTA	4. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
5. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	6. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
7. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	8. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
9. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	10. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
11. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	12. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
13. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	14. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
15. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	16. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
17. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	18. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
19. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	20. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
21. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	22. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
23. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	24. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
25. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	26. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
27. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	28. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
29. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	30. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
31. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	32. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
33. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	34. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
35. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	36. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
37. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	38. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
39. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	40. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA
41. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA	42. NEUROPATÍA DIABÉTICA DISTAL SENSITIVA Y MOTORA

Polineuropatía bilateral simétrica periférica

La polineuropatía periférica simétrica bilateral sensorial es la forma de neuropatía más frecuentemente encontrada; en la mayoría de los casos iniciales los síntomas están ausentes o son leves, pero se puede encontrar disminución del reflejo de Aquiles y de la sensibilidad vibratoria. También puede existir pérdida simétrica distal de la sensibilidad a la temperatura, tacto y dolor con una distribución en forma de calcetín. En casos más avanzados, puede haber también pérdida de los reflejos rotulianos y de la sensibilidad propioceptiva. Los síntomas consisten en parestesias y dolor de comienzo insidioso,

Las parestesias se describen como adormecimiento, frialdad y hormigueo en los pies o como sensación de haberse puesto calcetines o de tener los pies "hinchados". El dolor es distal en los miembros inferiores, intenso, de tipo cortante, penetrante, ardoroso o como sensación dolorosa profunda, tipo "calambres" o asociada a presión y pesantez; típicamente empeora en la noche y puede ser incapacitante.

Puede haber hipersensibilidad que llega a ser tan intensa que hace intolerable el contacto con la ropa o con las cobijas de la cama. Esta hipersensibilidad también se manifiesta al caminar con una sensación de hacerlo sobre arena, piedras calientes o vidrios rotos. La polineuropatía periférica simétrica bilateral sensorial, en ocasiones comienza en forma abrupta con parestesias y dolor intenso, asociados con depresión, anorexia y pérdida de peso (caquexia diabética neuropática).

Puede haber pérdida de todas las variedades de sensibilidad cutánea en las extremidades inferiores y, a veces, en las superiores. Entonces se encuentra ausencia de reflejos tendinosos y la pérdida de la sensibilidad propioceptiva progresa hasta ocasionar ataxia con signo de Romberg positivo. La falta de sensibilidad al dolor y a la temperatura propicia úlceras penetrantes no dolorosas de los pies. La pérdida de la sensibilidad a la posición de las articulaciones favorece el desarrollo de artropatía neuropática (tipo Charcot), principalmente en las articulaciones tarsianas y metatarsianas. Se ha descrito un cuadro pseudosiringomielico con disociación de la pérdida de la sensibilidad, en el que se afecta la sensibilidad al tacto, dolor y temperatura, pero permanecen inalteradas a la sensibilidad vibratoria, a la posición y al dolor profundo.⁴²

En una proporción pequeña de los casos de polineuropatía periférica simétrica se afectan las fibras motoras. Al cuadro clínico descrito se añade debilidad y atrofia de los pequeños músculos de los pies y a veces del tobillo y de la cara posterior de la pierna. Menos frecuentemente también se puede detectar debilidad y atrofia de los músculos intrínsecos de la mano. Estas alteraciones motoras pueden ponerse en evidencia por medio del examen físico, aunque rara vez producen manifestaciones clínicas.

En algunos casos, las alteraciones motoras son más severas y dominan el cuadro clínico con debilidad marcada y atrofia muscular distal de las cuatro extremidades. Entonces se pueden observar deformidades características; por ejemplo, los dedos de los pies adoptan la posición "en garra", con lo que se aumenta la prominencia de las cabezas de los metatarsianos, creando áreas de presión anormal que facilitan la formación de callosidades y úlceras.

Neuropatía motora proximal

Este síndrome consiste en dolor asimétrico en los músculos asociados con debilidad y atrofia muscular proximal de las extremidades inferiores. Suele ocurrir en presencia de alteraciones sensoriales distales y se observa pérdida de peso severa,

mayor de la que se podría explicar por la disminución de la masa muscular.

En épocas previas este cuadro fue denominado amiotrofia diabética,⁴³ debido a que no se podía identificar con precisión el sitio de la lesión neuropática. La afección del cuádriceps, la disminución o ausencia de los reflejos en la rodilla y la observación de que la velocidad de conducción está retrasada en el nervio femoral, son pruebas de que se trata de una neuropatía motora proximal. El cuadro clínico se puede explicar por la presencia de neuropatía diabética en el nervio femoral, plexo lumbosacro o raíces lumbares.⁴⁴

Mononeuropatía

La mononeuropatía diabética afecta un tronco nervioso aislado. En general, el síntoma inicial es dolor intenso seguido de rápido desarrollo muscular. Predominan las alteraciones motoras y los síntomas sensoriales son mínimos o están ausentes. En la mayoría de los casos ocurre una recuperación espontánea después de varios meses. Con mayor frecuencia se afecta los nervios craneales, particularmente el tercero, cuarto y sexto. El comienzo suele ser súbito, con dolor periorbitario siguiendo la distribución del trigémino, con aparición de oftalmoplejía y diplopía varios días más tarde, además de ptosis palpebral, cuando se afecta el tercer par.⁴⁴ La ausencia de afección de la pupila es un rasgo diferencial con otros procesos que producen parálisis de los nervios motores oculares. También se han descrito parálisis facial, laringea y del octavo par, debidas a mononeuropatía diabética.

Se ha descrito parálisis de uno o varios nervios periféricos en la diabetes, incluyendo el cubital, mediano, radial, femoral, femorocutáneo y peroneo. Se ha observado que los diabéticos tienen una susceptibilidad aumentada para el desarrollo de mononeuropatías por compresión (síndrome del túnel del carpo o del tarso).⁴⁵

Polirradiculopatía abdominal

Afecta las raíces nerviosas torácicas del T2 a T12. En forma característica, el trastorno es unilateral y afecta varias raíces nerviosas contiguas. Puede comenzar gradualmente, pero con frecuencia es agudo y consiste en dolor abdominal, torácico o lumbar, intenso y de tipo ardoroso. Además aparece pérdida de peso de moderada a marcada y el cuadro clínico puede sugerir la presencia de un tumor gastrointestinal u otros padecimientos abdominales agudos. Puede haber parestias, hipersensibilidad o hipoalgia de los segmentos involucrados y, con un examen cuidadoso, se puede delinear la distribución de las raíces nerviosas afectadas.⁴⁶ Los reflejos abdominales pueden estar ausentes. Las manifestaciones desaparecen espontáneamente en un año o menos.

Procedimiento de diagnóstico

El diagnóstico de neuropatía diabética se basa principalmente en el reconocimiento de síndromes clínicos ya descritos aunque se deben excluir otras causas de neuropatía.

Las pruebas de laboratorio y gabinete pueden dar apoyo al diagnóstico de neuropatía diabética, aunque ninguna de ellas se es específica. Con frecuencia existe un aumento moderado de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo, y conteo celular normal; pero el hallazgo no es específico de neuropatía diabética.

Se han encontrado alteraciones de la conducción sensitiva y motora en la mayoría de los pacientes con diabetes, incluso poco después de hacer el diagnóstico,⁴⁷ pero tienden a ser más severas en pacientes con neuropatía clínica. Estos estudios pueden ser útiles en algunos casos y para valorar la respuesta a diferentes tratamientos. La medición de la conducción nerviosa por sí misma tiene poco valor en el diagnóstico diferencial. La electromiografía es particularmente útil en pacientes con polirradiculopatía abdominal, ya que el hallazgo de potenciales de denervación o de fibrilación en los músculos paraespinales confirma la presencia de polirradiculopatía y, por lo tanto, ayuda en la diferenciación de otras alteraciones torácicas y abdominales que se asocian con dolor y pérdida de peso.⁴⁸ Recientemente se ha descrito una característica inesperada: cuando se produce isquemia de una extremidad en forma intencional, a diferencia de otras enfermedades, en la neuropatía diabética se conserva la sensibilidad, la velocidad de conducción nerviosa y los potenciales sensoriales.^{47,48}

El procedimiento puede ser útil en presencia de una neuropatía periférica de causa incierta, por ejemplo, en ausencia de hiperglucemia; estos cambios tampoco son patognomónicos de la diabetes y se han descrito en uremia y enfermedad hepática.

Finalmente, para el diagnóstico de la neuropatía diabética podría emplearse la biopsia de nervio; naturalmente rara vez se encuentra justificada. Cuando se lleva al cabo, el diagnóstico de neuropatía diabética se basa en la presencia de desmielinización segmentaria, degeneración y pérdida de fibras nerviosas, edema endoneural y cambios hipertróficos de la célula de Schwann.

En la gran mayoría de los casos con diabetes establecida el diagnóstico de neuropatía diabética se basa principalmente en los hallazgos clínicos. Una historia clínica cuidadosa para investigar los síntomas característicos de los síndromes que produce la neuropatía diabética, los exámenes necesarios y justificados para descartar otras causas de neuropatía y un examen neurológico abreviado, serán suficientes para hacer el diagnóstico en la mayoría de los casos.⁴⁹ Este examen neurológico abreviado consiste en la evaluación de la fuerza muscular a través de la marcha sobre las puntas de los pies y sobre los talones, la valoración de los reflejos osteotendinosos y la búsqueda de alteraciones de la sensibilidad por medio de un hisopo de algodón, un diapasón y un alfiler. También existen varias pruebas de función anatómica que pueden llevarse al cabo en el consultorio; su alteración apoya el diagnóstico de neuropatía diabética, ya que la neuropatía

autonómica generalmente se asocia a la neuropatía diabética somática.

Tratamiento

En la actualidad, estos pacientes se manejan con dos enfoques terapéuticos. En primer lugar, se busca corregir las alteraciones metabólicas que parecen participar en la patogénesis de la neuropatía. Para esto son de importancia el control de la glucemia y los inhibidores de la reductasa de las aldosas. En segundo lugar, cuando la neuropatía produce dolor y parestias, se emplea tratamiento sintomático con varios medicamentos.

Control de la glucemia

Hoy día prácticamente todos los expertos en este campo recomiendan la optimización del control de la glucemia, en la forma que sea necesaria, como la parte más importante de cualquier esquema terapéutico de la neuropatía diabética. El control apropiado de la hiperglucemia por sí solo puede ser eficaz para producir mejoría sintomática de la neuropatía.¹⁶ Y limitar la rapidez con la que progresa esta complicación.^{3,49} No obstante, en casos de neuropatía diabética crónica de las deabetes, el efecto benéfico del control de la glucemia es menos evidente.

Inhibidores de la reductasa de las aldosas

La inhibición de la reductasa de las aldosas puede jugar un papel en el tratamiento de la neuropatía diabética, puesto que en la patogénesis de ésta parece importante el aumento de la actividad de la vía de las polioles. Los medicamentos inhibidores de la reductasa de las aldosas se han estudiado ampliamente *in vitro* y en animales de experimentación. En humanos la mayor experiencia se ha acumulado a través de estudios clínicos en neuropatía diabética, principalmente en sorbinil, statil y tolrestat.

El amplio programa de estudios clínicos con sorbinil sirvió para demostrar la eficacia de la inhibición de la aldosa reductasa sobre varios parámetros clínicos de la neuropatía diabética.³⁰⁻⁵¹ Sin embargo, el desarrollo de sorbinil tuvo que ser interrumpido debido a que se asoció con el desarrollo de un síndrome de hipersensibilidad, caracterizado por erupción maculopapular pruriginosa, fiebre, mialgias, elevación de transaminasas y de bilirrubina, trombocitopenia, neutropenia y linfadenopatía.^{51,52} La reacción se atribuye al hecho de que el sorbinil es un derivado de la hidantoína, puesto que el síndrome se ha descrito también con otros derivados de esa molécula.⁵³

Los resultados de los estudios clínicos sobre el tratamiento a largo plazo de la neuropatía diabética con statil y tolrestat no se han dado a conocer en forma completa, pero en enero de 1990 el fabricante anunció que había decidido interrumpir los estudios clínicos y el desarrollo del producto por no poder demostrar una eficacia significativa.⁵³

El tolrestat ha sido aprobado en México para el tratamiento de la neuropatía diabética y continúa empleándose en estudios clínicos para valorar su utilidad en el tratamiento y prevención de estos trastornos de la retinopatía y nefropatía diabéticas.

Los estudios sobre el tratamiento a corto plazo de la neuropatía diabética con inhibidores de la reductasa de las aldosas mostraron poco efecto sobre los síntomas y sobre las diferentes anomalías electrofisiológicas.^{34,55} En cambio, los estudios clínicos con tratamiento prolongado son sugestivos de la eficacia de los inhibidores de la aldosa reductasa en el tratamiento de la neuropatía diabética.

Un estudio multicéntrico con sorbinil, realizado en 7 centros de los Estados Unidos y Canadá, incluyó 217 pacientes con neuropatía, tratados con el medicamento o placebo durante 12 meses. El estudio fue doble ciego, con administración paralela de los medicamentos. Los investigadores midieron la calificación del dolor y los signos motores y sensoriales. Se consideró que existió mejoría clínica cuando los parámetros mejoraron más del 50% a partir del valor inicial. Se observó mejoría estadísticamente significativa en 26.5% de los pacientes tratados con sorbinil y en 11.1% de los que recibieron placebo.³⁶

El Grupo Norteamericano de Investigación del Tolrestat de la Neuropatía, en 19 centros, estudió los efectos del tolrestat o placebo, durante 12 meses, en 550 pacientes con neuropatía periférica sintomática.³⁷ Todos los pacientes incluidos en este estudio tenían 3 o más nervios con velocidad de conducción disminuida. Los pacientes se asignaron al azar para recibir placebo o una de 4 dosis de tolrestat: 50 mg/día, 100 mg/día, 200 mg una vez al día y 100 mg dos veces al día. Se observó mejoría significativa solamente en el grupo tratado con tolrestat a la dosis más alta, 200 mg al día; la mejoría fue de los síntomas parestésicos y de la conducción nerviosa motora desde las las 24 hasta las 52 semanas.

Durante las primeras 8 semanas de tratamiento se observó un efecto significativo con el placebo, pero éste no continuó conforme progresó el estudio.

Las evidencias más objetivas de la eficacia de los inhibidores de la reductasa de las aldosas han sido obtenidas por medio de estudios histológicos. En un estudio de biopsias del nervio safeno externo (sural) de 11 sujetos normales y 21 pacientes con diabetes mellitus, se encontró que la concentración de sorbitol en el nervio estaba relacionada en forma directamente proporcional con la desmielinización de las fibras nerviosas.⁵⁸ Después de 6 meses de tratamiento con sorbinil, una segunda biopsia en seis pacientes mostró una disminución de la concentración de sorbitol en el nervio. Otros autores empleando procedimientos semejantes demostraron, en 10 pacientes diabéticos, un aumento de casi cuatro veces el número de fibras nerviosas mielinizadas que mostraban regeneración después de un año de tratamiento con sorbinil.⁵⁹

La biopsia del nervio safeno externo también se ha empleado para evaluar el efecto del tratamiento a largo plazo con tolrestat.⁶⁰ En 27 pacientes diabéticos, con neuropatía diabética somática de larga duración, tratados con tolrestat durante 4 o 5 años, se encontró una reducción significativa del contenido de sorbitol del nervio y aumento de 5 veces del número de fibras nerviosas con evidencias de regeneración, en comparación con pacientes con neuropatía diabética no tratada con inhibidores de la aldosa reductasa.

En conjunto, los resultados publicados de los estudios clínicos con inhibidores de la reductasa de las aldosas en la neuropatía diabética, sugieren que estos medicamentos pueden producir mejoría sintomática y electrofisiológica en muchos pacientes. Los estudios con biopsias del nervio indican que en el tratamiento a largo plazo estos medicamentos podrían detener el progreso de la neuropatía, e inclusive favorecer la regeneración de las fibras nerviosas dañadas por el proceso diabético. Aunque hacen falta más estudios, se puede justificar un optimismo considerable sobre la utilidad de estos medicamentos en el tratamiento de la neuropatía diabética,³⁴ especialmente si son administrados en las etapas más tempranas de la neuropatía y durante un tiempo suficientemente prolongado.⁴¹

Tratamiento sintomático

Se han empleado varios medicamentos para el tratamiento del dolor neuropático. En varios estudios clínicos,⁶¹⁻⁶³ de 30 a 40% de los pacientes han mostrado cierta mejoría del dolor con fenitoína, en dosis divididas de 150 a 300 mg/día. La carbamazepina, en dosis de hasta 200 mg cada 8 horas, ha producido resultados excelentes en una alta proporción de los casos.⁶⁴⁻⁶⁶ Más recientemente, se ha recomendado una combinación de antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, imipramina) y fenotiacinas en el tratamiento de varios síndromes neuropáticos.⁶⁷⁻⁶⁹ La imipramina (75 a 100 mg, en dosis únicas o divididas), combinada con la flufenacina (1 mg cada 8 horas) ha dado buenos resultados. En general, es importante administrar una dosis óptima de estos medicamentos durante 7 a 14 días, antes de decidir si existe o no respuesta terapéutica. Por otro lado, se debe tomar en cuenta que los tricíclicos y las fenotiacinas pueden agravar la impotencia.

Un tratamiento peculiar, que ha dado resultados variables en el tratamiento del dolor de la neuropatía diabética, es la estimulación eléctrica transcutánea.⁷⁰

Pronóstico

En general, el pronóstico es bueno en pacientes con neuropatía sensorial simétrica de comienzo abrupto, neuropatía motora proximal y polirradiculopatía. Con un buen control de la glucemia, la recuperación es la regla, aunque algunos pacientes con neuropatía motora proximal pueden tener dolor y debilidad durante varios años y no recuperar completamente la fuerza muscular. Las mononeuropatías de los nervios

craneales suelen recuperarse completamente en 3 a 6 meses, mientras que las mononeuropatías periféricas tienen un curso más prolongado y rara vez se recuperan completamente. El pronóstico es más variable y suele ser menos favorable en la polineuropatía bilateral simétrica periférica de principio insidioso. En estos casos, el trastorno puede progresar gradualmente hasta producir anestesia de las extremidades, úlceras y artropatía. Cuando éstas aparecen, el pronóstico es pobre y los pacientes pueden fallecer por otras complicaciones de la diabetes.

La neuropatía asintomática, demostrada por alteraciones de la velocidad de conducción nerviosa, es probable que se encuentre en una etapa reversible. Sin embargo, no se han hecho suficientes estudios para comprender por completo la historia natural de la neuropatía. Con la disponibilidad de los inhibidores de la reductasa de las aldosas y la demostración de que estos medicamentos pueden ser capaces de controlar el daño producido por las alteraciones metabólicas del sorbitol, mioinositol y ATPasa de sodio/potasio, surge la posibilidad de lograr la prevención de la neuropatía. Tal posibilidad es muy interesante, ya que, con los métodos disponibles actualmente, el control de la glucemia obtenido en la mayoría de los pacientes diabéticos suele ser subóptimo.

Referencias

- Melton JL, Dick PJ: Epidemiology. En: Dick PJ, Thomas PK, Asbury AK y cols (eds.): Diabetic neuropathy. W.B. Saunders. Philadelphia 1987; 27-35.
- American Diabetes Association: Consensus statement, diabetic neuropathy. Diabetes Care 1990; 13 (Suppl. 1):47.
- Boulton AJM, Knight G, Drury J y cols: The prevalence of symptomatic diabetic neuropathy in an insulin-treated population. Diabetes Care 1985; 8:125.
- Teh DCCT Research Group: Factors in development of diabetic neuropathy. Diabetes 1988; 37:476.
- Pirart J: Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1974 and 1973. Diabetes Care 1978; 1:168.
- Eng GD, Hung W, August GP y cols: Nerve conduction velocity determinations in juvenile diabetics: continuing study of 190 patients. Arch Phys Med Rehabil 1976; 57:1.
- Clements RS: Diabetic neuropathy: general review with report of 125 cases. Medicine 1945; 24:111.
- Martin MM: Diabetic neuropathy: a clinical study of 150 cases. Brain 1953; 76: 594.
- Rundles RW: Diabetic neuropathy: general review with report of 125 cases. Medicine 1945; 24: 111.
- Aagaas O: Neurovascular examinations of the lower extremities of young diabetics, with special reference to autonomic neuropathy. Copenhagen, Hamburgers 1962.
- Rudy A, Epstein SH: Review of 100 cases of diabetic neuropathy followed from 1 to 10 years. J Clin Endocrinol Metab 1945; 5:92.
- Barach JH: Test for quantitative vibratory sensation in diabetes. Arch Intern Med 1947; 79:602.
- Graf RJ, Hatter JB, Halar E, Porte D: Nerve conduction abnormalities in untreated maturity onset diabetics. Ann Intern Med 1979; 90:298.
- Drury J, Boulton AJM, Hardisty CA y cols: Glycosylated hemoglobin levels in diabetic neuropathy. Diabetologia 1982; 22:385.
- Archer A, Watkins PJ, Thomas PK y cols: The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46:491.

16. Boulton AJM, Drury J, Clarks B y cols: Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982;5:386.
17. Pietri A, Ehle AL, Raskin F: Changes in nerve conduction velocity after six weeks of glucose regulation with portable insulin infusion pumps. *Diabetes* 1980;29:668.
18. Ward JD, Barens CG, Fisher DJ y cols: Improvement in nerve conduction following treatment in newly diagnosed diabetes. *Lancet* 1971;1:428.
19. Agardh CD, Rosen I, Schersten B: Improvement of peripheral nerve function after institution of insulin treatment in diabetes mellitus *Acta Med Scand* 1983;213:283.
20. Gabbay KH: The polyol pathway and the complications of diabetes. *N Engl J Med* 1973;288:831.
21. Cogan DG, Kinoshita JH, Kador PF y cols: Aldose reductase and complications of diabetes. *Ann Intern Med* 1984;101:82.
22. Kinoshita JH: Mechanism initiating cataract formation. *Invest Ophthalmol* 1974;13:713.
23. Sidenius P: The axonopathy of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1982;31:356.
24. Greene DA, Lattimer S, Vrebrecht J y cols: Glucose induced alterations in nerve metabolism: current perspective on the pathogenesis of diabetic neuropathy and future directions of research and therapy. *Diabetes Care* 1985;8:290.
25. Mayer JH, Tomlinson DR: The influence of aldose reductase inhibition and nerve myoinositol on axonal transport and nerve conduction velocity in rats with experimental diabetes. *J Physiol* 1983;340:25.
26. Sima AAF: Peripheral neuropathy in the spontaneously diabetic BB rat. *Acta Neuropathol* 1980;51:223.
27. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A: Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984;101:527.
28. Williams SK, Howarth NL, Devenny JJ y cols: Structural and functional consequences of increased tubulin glycosylation in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci* 1982;79:6546.
29. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A: Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. *Diabetes* 1983;32:670.
30. Vogt BW, Schleider ED, Weiland CH: Epsilon-amino-lysine bound glucose in human tissues obtained at autopsy. *Diabetes* 1984;31:1123.
31. Lundbaeck K: Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. *Lancet* 1954;1:377.
32. Fagerberg SE: Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affections. *Acta Med Scand* 1989;164 (Suppl. 345):5.
33. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien P y cols: The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. *Ann Neurol* 1986;19:440.
34. Jassan JB: The neuropathies of diabetes. En: De Groot LJ, Cahill GF, Odell WD y cols (eds). *Endocrinology* Grune and Stratton. New York 1989
35. Asbury AK, Aldredge H, Hershberg R y cols: Oculomotor palsy in diabetes mellitus: a clinicopathological study. *Brain* 1970;93:555
36. Raff MC, Sangalang U, Asbury AK: Ischemic mononeuropathy multiplex associated with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 1968;18:487.
37. Locke S: The peripheral nervous system in diabetes mellitus. *Diabetes* 1964;13:307.
38. Bays HE, Pfeiffer MA: Peripheral diabetic neuropathy. *Med Clin North Am* 1988;72:1439.
39. Brown MJ, Martin JE, Asbury AK: Painful diabetic neuropathy: a morphometric study. *Arch Neurol* 1976;33:164.
40. Dyck PJ, Karnes J, O'Brien PC: Diagnosis, staging and classification of diabetic neuropathy and associations with other complications. En: Diak, PI, Thomas PK, Asbury AK y cols: *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia, WB Saunders. 1987.
41. Espi F: Neuropathias diabétiques. *Medicine* 1990;22:1258.
42. Said G, Serna G, Selva J: Progressive centripetal degeneration of axons in small fiber diabetic polyneuropathy. *Brain* 1983;106:791.
43. Garland HT: Diabetic amyotrophy. *Br Med J* 1955;2:1287.
44. Zorrilla E, Kozak GP: Ophthalmoplegia in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1967;67:968.
45. Mulder DW, Lambert EH, Bastrum JA y cols: The neuropathies associated with diabetes mellitus: a clinical and electromyographic study of 103 unselected diabetic patients. *Neurology* 1961;11:275.
46. Sun SF, Streib ELV: Diabetic thoracoabdominal neuropathy clinical and electrodiagnostic features. *Ann Neurol* 1981;9:75.
47. Gergersen G: A study of the peripheral nerve in diabetic subjects during ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968;31:175.
48. Steiness JB: Vibratory perception in diabetes during arrested blood flow to the limb. *Acta Med Scand* 1959;163:195.
49. Fry IK, Hardwick C, Scott GW: Diabetic neuropathy: a survey and follow-up of 66 cases. *Guy's Hosp Rep* 1962;111:113.
50. Jassan JB, Towle U, Maselli R y cols: Clinical studies with an aldose reductase inhibitor in autonomic and somatic neuropathies in diabetes. *Metabolism* 1986;35(suppl. 1):83.
51. Jassan JB, Herold K, Baktus C: Effect of sorbinil therapy in diabetic patients with painful peripheral neuropathy and autonomic neuropathy. *Am J Med* 1985;79(Suppl. 5A):24.
52. Siegel S, Berkowitz J: Diphenylhydantoin (Dilantin) hypersensitivity with infectious mononucleosis-like syndrome and jaundice. *J Allergy* 1961;32:447.
53. Kirchain WR, Rendell MS: Aldose reductase inhibitors. *Pharmacotherapy* 1990;10:326.
54. Martin CN, Reio W, Young R y cols: Six month treatment with sorbinil in asymptomatic diabetic neuropathy. *Diabetes* 1987;36:987.
55. Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF: A controlled trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in chronic painful diabetic neuropathy. *Diabetes* 1983;32:938.
56. Sorbinil Neuropathy Study Group: Clinical response to sorbinil treatment in diabetic neuropathy. *Diabetes* 1989;38 (Suppl. 2):14A.
57. Boulton AJM, Levin S, Comstock J: A multicentre trial of the aldose reductase inhibitor, tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1990;33:431.
58. Dyck PJ, Simmenner BR, Vilen TH y cols: Nerve glucose, fructose, sorbitol, myoinositol and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. *New Eng J Med* 1988;319:542.
59. Sima AAF, Brill N, Nathaniel U y cols: Regeneration and repair of myelinated fibers in sural nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. *New Eng J Med* 1988;319:548.
60. Greene DA, Sima AAF: Aldose reductase inhibitor normalizes axo-glial dysfunction and improves nerve fiber pathology in advanced diabetic neuropathy. *Diabetes* 1991;40 (Suppl. 1):9A.
61. Sadek CD, Werns S, Reindenberg MM: Phenyltin therapy in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22:196.
62. Chadda US, Mathur MS: Double blind study of the effects of diphenylhydantoin sodium on diabetic neuropathy. *J Assoc Phys India* 1978;26:403.
63. Ellenberg M: Treatment of diabetic neuropathy with diphenylhydantoin. *NY State J Med* 1968;68:2653.
64. Rull JA, Quibera R, Gonzalez Millán H, Lozano-Castañeda O: Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine: a double blind crossover study. *Diabetes* 1969;5:215.
65. Wilton TD: Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *S Afr Med J* 1974;48:869.
66. Chakrabarti AK, Samantary SK: Diabetic peripheral neuropathy nerve conduction studies before, during and after carbamazepine therapy. *Aust NZ J Med* 1976;6:565.
67. Davis JL, Lewis SB, Gerich JE y cols: Peripheral diabetic neuropathy treated with amitriptyline and fluphenazine. *JAMA* 1977 238:2291.
68. Gade GN, Hofeld FD, Trece GL: Diabetic neuropathic cachexia: beneficial response to combination therapy with amitriptyline and fluphenazine. *JAMA* 1980;243:1160.
69. Gómez-Pérez FJ, Rull JA, Dies H y cols: Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy: a double blind, crossover study. *Pain* 1985;23:395.
70. Thorsteinsson G, Storrington HH, Stiwel GK y cols: Transcutaneous electrical stimulation: a double-blind trial of its efficacy for pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1977;58:8.