

DR. J. HERNÁNDEZ PENICHE *
EDUARDO TOVAR C. **
HÉCTOR JACOME L. **
VICTORIA GÓMEZ **
HUMBERTO NUCETE M. **

ALTERACIONES NEUROLOGICAS EN LA DIABETES MELLITUS

INTRODUCCION

Hace 15 años publicamos un trabajo³⁹ en el que presentábamos la experiencia obtenida del examen de 1,000 pacientes diabéticos no seleccionado. Intentamos entonces establecer una clasificación y llegar a conclusiones. En aquel trabajo se estableció que "no se tienen ideas claras de su etiopatogenia; no hay un acuerdo unánime sobre sus formas clínicas y sus manifestaciones, ni tampoco sobre la forma de combatirlas."

Hemos querido revisar cuáles han sido los avances que en los últimos 15 años han aparecido en la Literatura.

La clasificación de las alteraciones²⁷ (Logothetis).

* Prof. Titular de Clínica Neurología Fac. de Med. U.N.A.M. Jefe del Servicio de Neurología y de E.E.G. del Centro Médico "La Raza".

** Alumnos del Inst. Nac. Nutr. División de Estudios Superiores.

A.—Síndromes del sistema nervioso periférico:

1. Neuropatía periférica simétrica (polineuropatía diabética).
2. Neuropatía asimétrica (mononeuropatía, mononeuropatía múltiple).
3. Radioculopatía.
4. Neuropatía visceral autonómica.
5. Neuropatía craneal y retinopatía.

B.—Síndromes medulares:

1. Mielopatía diabética. Pseudotabes.
2. Amiotrofia diabética.
3. Síndromes vasculares agudos; mielomacia.

C.—Síndromes cerebrales:

1. Accidentes cerebrovasculares y enfermedad crónica cerebro vascular.

D.—Anormalidades neurológicas en niños de madres diabéticas.

Esta clasificación fue presentada por Logothetis²⁷ en 1963 y tiene la ventaja que no sólo cubre las propiamente llamadas "complicaciones neurológicas" de la diabetes mellitus sino también las alteraciones que en forma secundaria o independiente pueden aparecer en el sistema nervioso del diabético e inclusive las posibilidades de alteraciones neurológicas en niños de madres diabéticas.

Consideramos que esta clasificación es digna de ser utilizada para la codificación de las manifestaciones neurológicas.

Los trabajos recientes no aclaran la idea respecto a la frecuencia con que estas manifestaciones aparecen, ya que las diferencias de porcentajes son muy marcadas porque dos de los elementos de diagnóstico son subjetivos; tanto por parte del paciente como del explorador, dependiendo de la habilidad para buscar signos y del grado de importancia que se da a los hallazgos. No pueden usarse como juicio elementos más elaborados como la velocidad de conducción a las alteraciones de los reflejos, ya que como veremos estas alteraciones en muchas ocasiones aparecen antes de que el paciente sea diabético.

Signos y síntomas (8.20.32.33.34.37)

POLINEUROPATÍA DIABÉTICA

Es la alteración neurológica más común en la diabetes mellitus; se manifiesta por alteraciones sensoriales difusas, simétricas, en las porciones distales de las extremidades. Habitualmente son parestesias, dolor ardoroso en la planta de los pies; posteriormente pérdida de la percepción de la vibración y disminución de los reflejos profundos.

NEUROPATÍA ASIMÉTRICA

Se presenta con menor frecuencia y puede afectar cualquier nervio periférico; el ataque es rápido, hay dolor temprano y la parálisis y atrofia sigue la distribución de los nervios afectados.

RADICULOPATÍA

La lesión de las raíces se manifiesta por dolor en los segmentos corporales proximales a menudo difíciles de localizar; las raíces y los plexos nerviosos pueden estar afectados solos o como parte de la mononeuritis múltiple.

NEUROPATÍA VISCERAL

Comprende alteraciones vasomotoras y de la sudoración, hipotensión ortostática, impotencia sexual, distonía vesical, incontinencia urinaria, prostatismo, gastroparesis dicabeticorum, hipomotilidad segmentaria del intestino delgado, constipación rebelde, incontinencia fecal, diarrea intermitente, cambios pupilares e incluso pupilas de Argyll-Robertson, edema de tobillos, malformación y pigmentación de la uña del pie, puede asociarse a articulación de Charcot.

NEUROPATÍA CRANEANA

Se presenta la neuropatía craneana, con paresia de uno o varios de los nervios craneales. Los afectados son los II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, más frecuentemente el III y el VI. En general la duración del ataque varía entre 4 y 12 semanas y en todos los casos hay recuperación integral.

El término de "pseudotabes" provino de las semejanzas con la tabes dorsal de etiología sifilítica y está caracterizada por:

Ausencia de reflejos tendinosos, ataxia propioceptiva y pupilas de Argyll-Robertson y articulación de Charcot.

AMIOTROFÍA DIABÉTICA

Fue descrita en 1890 por Burns como Atrofia proximal asimétrica y debilidad de las piernas, desde entonces han aparecido una serie de reportes. El cuadro clínico consiste en debilidad proximal, bilateral asimétrica de los miembros inferiores, junto con dolor de los músculos, atrofia con o sin fasciculación y pérdida significativa de peso; la enfermedad es autolimitada y en un período variable de tiempo se produce la mejoría y recuperación.

RELACIÓN CON ALGUNOS FACTORES

Las complicaciones neurológicas de la diabetes se han relacionado en forma clara con la edad ya que son poco comunes por debajo de los 10 años y la frecuencia aumenta con los años.

Todos los otros factores son discutibles, particularmente la severidad del trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono, la duración de la diabetes y el control de la misma. Parece haber correlación estadística entre neuropatía y duración de la diabetes aun

cuando se han aportado datos a favor y en contra en los últimos años particularmente por Fargerberg en 1959.¹² En relación con el control de la diabetes no se puede afirmar o negar en forma definitiva, sin embargo la impresión que nos ha dejado en este hospital es que es más factible y más severa la presencia de neurología diabética en un paciente descontrolado que en un paciente con buen control.

PATOGENIA

En 1959, Fargerberg¹² y Goldenberg¹⁹ publicaron en forma independiente lesiones arteriolas que consideraron específicas de la diabetes mellitus.

Estos autores consideran que las alteraciones de los vasos vasorum son suficientes para producir las alteraciones neurológicas asentando una teoría de etiología vascular común para la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. Igualmente Camerino² en 1961 y Shapiro³⁶ en 1953 apoyan el origen vascular de las alteraciones neurológicas del diabético. Debemos tener en cuenta que esta angiopatía aparece también en familiares de diabéticos que no tienen diabetes y por supuesto tampoco alteraciones neurológicas. Esto asociado a las alteraciones de la velocidad de conducción del nervio periférico hacen pensar que si bien es cierto que la presencia de angiopatía es importante en la producción de la lesión nerviosa no existe una relación de causa efecto entre angiopatía neuropatía (cuando menos es lo que el doctor Julio Hernández Peniche cree). Greenbaun^{13, 14} en 1961 considera que la hiperglicemia prolongada puede ser la principal causa de las alteraciones neurológicas, sin embargo no existe un criterio suficientemente uniforme en este aspecto según diversos autores. Mayns hace notar que la mayor parte de los síntomas objetivos ocurren en personas de edad y que "es probable aunque no seguro que estos signos anormales estén producidos por cambios vasculares y que ambos estén más acentuados en el diabético" "ya que las lesiones vasculares no explican todos los signos anormales observados".

Se ha señalado como una nueva posibilidad la presencia de factores de autoinmunización, sin embargo no se ha logrado.

DIAGNÓSTICO

Desde el punto de vista diagnóstico el criterio no ha cambiado. Los elementos para considerar que un paciente tiene neuropatía diabética son puramente

clínicos, la hiperestesia muscular de las pantorrillas, la disminución o la abolición de los reflejos aquileos y la hiperestesia plantar abren el cuadro clínico progresando después en direcciones diversas en relación con las descripciones presentadas anteriormente. El porcentaje de pacientes con neuropatía diabética que tienen abolición del reflejo nauseoso como uno de los síntomas más precoces es mucho más elevado que el encontrado en la población no diabética.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tenemos la impresión de que sigue siendo válida la afirmación de Joslin²⁵ de que en la anatomía patológica de la neuropatía diabética es muy difícil progresar debido a que: 1o. No es fatal. 2o. Puede ser reversible. 3o. No se pueden hacer biopsias del nervio periférico.

Al revisar las publicaciones recientes queda la impresión de que exceptuando los trabajos de Dolman en 1963⁷ y de Greenbaum en 1964,^{1, 13, 14} la mayor parte de los autores se refieren a los trabajos originales de Woltman y Wilder en 1929. Estos autores atribuyeron la mayor parte de las alteraciones del diabético a degeneración nerviosa periférica. Desde entonces la mayor parte de los reportes no son congruentes o se refieren a las descripciones de Woltman y Wilder. La lesión característica es la fragmentación de la envoltura de mielina de los nervios, sin lesión inflamatoria aparente. A principios de la enfermedad los cilindros están preservados y posteriormente la evolución de la neuropatía dependerá de que el cilindro permanezca intacto.

Dolman⁷ examinando secciones microscópicas del cerebro de 36 diabéticos demostró que no había lesiones evidentes en la corteza, la sustancia blanca, los núcleos lenticulares, la cápsula interna, el hipotálamo, el cerebro medio, la protuberancia, el cerebelo y la médula. Sin embargo Tourbielle notó cromatolisis de los núcleos motores esparcidos por el tallo cerebral.

La existencia de una encefalopatía diabética ha sido motivo de controversias entre los diversos autores y no se ha podido llegar a una conclusión adecuada. Parece haber en algunos casos ataque selectivo de la célula del asta anterior (Alderman). En ocasiones da la impresión de que esta alteración puede ser retrógrada. También puede existir ataque al cordón posterolateral; reducción en el número de vainas de mielina y adelgazamiento así como gran cantidad de glia.

demostrarse en áreas en donde no hay manifestaciones clínicas de neuropatía, lo cual sugiere que el proceso de neuropatía es generalizado ya de posible origen metabólico más bien que vascular, ya que en estos pacientes no se puede demostrar insuficiencia arterial en las extremidades estudiadas.

Estos autores afirman que esta técnica ofrece una forma de cuantificar algunos espacios de la función de los nervios sensitivos; que puede ser útil para seguir el curso de la neuropatía, y particularmente valiosa en la evaluación de la respuesta a un régimen terapéutico.

Thage y col³⁸ han aplicado el estudio electromiográfico a la investigación sistemática de la polineuropatía. Encontraron que la tercera parte de los pacientes con mononeuropatía no traumática, estudiados por ellos, presentaban signos electromiográficos de afección de la extremidad contralateral, y la cuarta parte tenía signos de afección más generalizada.

En la polineuropatía típica los hallazgos más constantes fueron los signos de denervación de distribución difusa en los músculos distales de los miembros.

Otros signos de afección de la neurona motora inferior en dichas polineuropatías fue la mayor frecuencia de potenciales de acción polifásica con espigas individuales de corta duración. Estos potenciales ocurrieron en más del 10 por ciento de las diferentes unidades motoras registradas comparado con el 3 por ciento que ocurre en los músculos normales. Lo polifásico puede ocurrir tempranamente en el curso de la enfermedad sugiriendo que este tipo de actividad se debe a la pérdida de fibras dentro de las unidades motoras sobrevivientes, causado por afección de las ramas distales del nervio, previniendo la sumación de los potenciales de las diferentes fibras para formar un potencial de unidad motora. Con menor frecuencia ocurren potenciales de unidad motora de mayor duración, el voltaje está reducido y en el esfuerzo total, se pierden numerosas unidades motoras. Todo ello indica que la reinversión no es un rasgo prominente de la polineuropatía.

En las polineuropatías parcial y lateral, la tercera parte de los pacientes muestran disminución en la velocidad de conducción en los nervios motores en las extremidades normales desde el punto de vista clínico.

Hallazgos electromiográficos semejantes, así como modificaciones similares en la velocidad de conducción en pacientes con neuropatía latente diabética, han sido reportados por Cöers y Hildebrand.⁴

Thage³⁸ señala que las determinaciones de las curvas de intensidad duración son de gran valor para diferenciar las polineuropatías parcial y latente de la mononeuropatía localizada. La mitad de los pacientes con polineuropatía mostraron aumento de la Cronaxia, en las extremidades sin manifestaciones clínicas de neuropatía. La afección subclínica de los nervios periféricos, ya mencionada por Hurst, parece ser rasgo común entre los diabéticos.

TRATAMIENTO

Es en este aspecto de la neuropatía diabética donde menos se ha avanzado, ya que las afirmaciones que hicieron en 1952 (todas negativas) continúan siendo aceptables. Prácticamente en la actualidad nada en el valor curativo de las vitaminas, el extracto hepático, la levadura de cerveza, etc.

Basándose en que gran parte de los síntomas de la neuropatía consisten en parestesias ardorosas y dolores que parecen neurálgicos, y en el hecho de que algunos anticonvulsivos son capaces de retardar la velocidad de conducción en el nervio periférico y en ocasiones en el ganglio dorsal. Utilizamos primero Epamin (difenilhidantoinato de sodio) y posteriormente Tegretol 5, carbamoil (5 H diabenzoacapina) con resultados imprevisibles.

Es un hecho que a un porcentaje importante de pacientes (alrededor del 30%) les ha sido útil para mejorar la sintomatología subjetiva (particularmente el Tegretol). Las pruebas dobles ciegas no nos han servido para aclarar a qué grupo de pacientes puede serle útil pero en general consideramos que es mejor en aquellos casos en los que existe gran cantidad de fenómenos subjetivos.

En forma similar se ha utilizado empíricamente la novocaína por vía parenteral en dosis muy elevadas (0,15 de procaína disuelta en suero fisiológico y con aplicación intravenosa).

Este procedimiento ya había sido utilizado para los dolores neuríticos de los ancianos con buenos resultados. En nuestra experiencia aun cuando los resultados son tan erráticos como con los anticonvulsivos creemos que debe ser intentado en todos los casos con severas alteraciones siempre y cuando no sea alérgico a la procaína.

Como se desprende de lo anterior parece evidente que continuamos en la etapa empírica, sin embargo nos vemos un poco más alentados por los resultados

obtenidos con los anticonvulsivos y la procaína que con cualquiera de los tratamientos que habíamos probado anteriormente.

RESUMEN

Podemos afirmar que en los últimos 15 años los avances en la neuropatía diabéticas han sido: el descubrimiento de la angiopatía, la demostración de alteraciones de la velocidad de conducción distribuidas en los cuatro miembros mucho tiempo antes de que apa-

rezcan síntomas objetivos subjetivos, el hecho de que las alteraciones sean tan serias en los miembros atecados clínicamente como en los sanos. Las alteraciones electromiográficas y los estudios metabólicos han aportado poco para el mejor entendimiento.

Es en el tratamiento y en la patogenia en donde parece estar detenido el avance del conocimiento de estas alteraciones. Nos parece muy atractiva la idea de que muchas de las anomalías observadas son simplemente fenómenos de envejecimiento que en el diabético ocurre en forma precoz.

REFERENCIAS

1. BERGE, K. G.: *The intestinal tract in diabetic diarrhea. A pathologic study.* Diabetes: 5:289, 1956.
2. CAMERINI; DAVALOS, R. A.; MARBLE, A.: *Mem. 4^{eme} Congres de la Fed. Int. du Diabete* 212, 1961.
3. COLBY, A. C.: *Neurologic disorders of Diabetes Mellitus.* Diabetes, 14:424, 1965.
4. COERS, C.; HILDEBRAND, J.: *Latent neuropathy in diabetes and alcoholism; Electromyographic and histological study.* Neurology, 15:19, 1965.
5. DOWNIE, A. W. and NEWELL, D. J.: *Sensory nerve conduction in patient with diabetes Mellitus and Controls.* Neurology, 11:876, 1961.
6. DAWSON, G. A. and SCOTT, J. W.: *The recording of nerve action potentials through the skin in man.* J. Neurology, Neurosurg. and Psychiat. 12:259, 1949.
7. DOLMAN, C. L.: *The morbid anatomy of Diabetic neuropathy.* Neurology, 13:135, 1963.
8. DYNES, J. B.: *Diabetic Neuropathy.* Med. Clin. N. Amer. 47:473, 1963
9. ELLENBER, M.: *N.Y. Acad. Scie.* 82:245, 1959.
10. ELLENBER, M.: *Am. J. Med. Scie.* 242:183, 1961.
11. ELLENBER, M.: *Diabetes Neuropathy.* Diabetes 8:279, 1959.
12. FAGERBERG, S. E.: *Studies on pathogenesis of diabetic Neuropathy.* Acta Med. Scand. 156:295, 1956.
13. GREENBAUM, D.: *Pathological observations on six cases of diabetic neuropathy.* Brain, 87:201, 1964.
14. GREENBAUM, D.: *Observations on the homogeneous nature and pathogenesis of diabetic neuropathy.* Brain, 87: 215, 1964.
15. GARLAND, H. *Proc. Royal Soc. Med.* 35:137, 1960.
16. GOODMAN, J. I. *Diabetes* 3:266, 1954.
17. GARLAND, H. *Brit. Med. J.* 2:1287, 1955.
18. GARLAND, H. *Brit. J. Clin. Pract.* 15:9, 1961.
19. GOLDENBERG, S.; MORRIS, A.; JOSHI and BLUMEN-THAL, H. *Diabetes* 8:261, 1959.
20. GOODMAN, J. et al: *The diabetic neuropathies.* Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1953.
21. GILLIAT, R. W. and SEARS, T. A., *Sensory nerve action potentials in patients with peripheral nerver lesions.* J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat. 21:109, 1958.
22. GILLIATT, R. W. *Roy. Soc. Med. Proc.* 51:91, 1958.
23. HELLER, I. and HESS, S.: *Action of insulin on the respiration of rat sciatic nerve.* Lancet 2:406, 1960.
24. HOLT, G. *Ame. J. Med. Scie.* 244:110, 1962.
25. JOSLIN, E.; ROOT, H.; WHITE, P. and MARBLE, A.: *The treatment of diabetes Mellitus.* Lea & Febiger, 1959.
26. JORDAN, W. *Arch. Inter. Med.* 57:307, 1936.
27. LOGOTHETIS, J.: *Neurologic manifestations in diabetes Mellitus.* Med. Clin. N. Amer. 47:1459, 1963.
28. LOCKE, S. *Am. J. Med.* 34:775, 1963.
29. LIBERSON, W. T. *Arch. Phys. Med.* 44:313, 1963.
30. LAWRENCE, D. G. and LOCKE. *Arch. Neurol.* 5:483, 1961.
31. MULDER, D.; LAMBERT, E.; BASTRON, J. and SPRAGUE, R. *Neurology* 11:275, 1961.
32. MATHEWS, J. D.: *Neuropathy in Diabetes Mellitus.* Lancet, 1:474, 1965.
33. OWEN, A.: *Neurologic disorders of diabetes Mellitus.* Diabetes 14:424, 1965.
34. PIROST, J.: *Diabetic neuropathy. A metabolic or a vascular Disease.* Diabetes 13:479, 1964.
35. SULLIVAN, J. E. *Neurology* 8:243, 1958.
36. SHAPIRO, M.; DOMENGE, L.; LOZANO, R.; GARCIA ALONSO, H.; SAUTER, A. *Mem. IV Reunión Anual Soc. Mex. Nut. Endocrinol.* 69, 1963.
37. SMITH K.: *Diabetic Neuropathy.* Postgrad. Med. 30:223, 1961.
38. THAGE, O.; TRAJABORG, W.; BUCHTHAL, F.: *Electromyographic findings in Polyneuropathy.* Neurology 13: 273, 1963.
39. ZUBIRAN, S.; HERNANDEZ PENICHE, J.; AMANTE, H. *Rev. Invest. Clin.* IV:305, 1952.