

ARTÍCULO ORIGINAL

Neuropatía diabética: fisiopatología, etiología y diagnóstico

Diabetic neuropathy: pathophysiology, etiology, and diagnosis

Salinas Hernández, Luisa Fernanda,^a Bustamante Montes, Lilia Patricia,^b Trujillo Condes, Virgilio Eduardo,^a Cuellar Ramos, Carlos Alberto^{c,*}

Recibido: 03 de octubre de 2019

Aceptado: 12 de noviembre de 2019

PALABRAS CLAVE:

Neuropatía diabética;
Diabetes Mellitus;
biomarcador
electrofisiológico;
diagnóstico; MNSI.

KEY WORDS:

Heart rate;
Training intensity;
Football player.

RESUMEN

La neuropatía diabética (ND) es una complicación frecuente de la diabetes y es una de las principales causas de discapacidad asociada a la diabetes tipo 2 ya que produce alteraciones en las fibras nerviosas. A la fecha se desconoce su etiología, aunque se han propuesto diversas teorías para explicarla. Los objetivos de esta revisión son describir la fisiopatología, etiología de la ND y valorar las herramientas para su diagnóstico. Se efectuó una búsqueda en español e inglés de artículos originales, revisiones sistemáticas y meta-análisis en las bases de datos PubMed, Google Scholar, Scielo y Science Direct con las siguientes palabras clave: Neuropatía diabética, marcadores electrofisiológicos, exploración física y pie diabético. Se eligieron 64 publicaciones entre 1981 y 2019. Se encontró una mayor posibilidad de tamizaje mediante el uso de pruebas electrofisiológicas en combinación con pruebas de evaluación mixta, ya que permiten un abordaje objetivo, mínimamente invasivo y reproducible.

ABSTRACT

Diabetic neuropathy (DN) is a frequent diabetic complication and is one of the main causes of disability associated with type 2 diabetes (D2) as it produces dysfunction in nerve fibers. To date, the etiology is unknown although there are several proposed theories to explain it. The aims of this review are to describe the pathophysiology and etiology of DN and to discuss current standardized techniques for diagnosis. A search was performed in PubMed, Google Scholar, Scielo and Science Direct databases. Key words included were diabetic neuropathy, electrophysiological markers, physical examination and diabetic foot. 64 publications between 1981-2019 were selected. There are several available tools for their assessment, however, electrophysiology test and screening instruments have shown sensitivity and reliability in clinical settings, allowing an objective, minimally invasive and reproducible evaluation. Timely and systematic evaluation of the DN is essential for the follow-up of the diabetic patient from diagnosis, and thus avoiding the underlying complications of this chronic and degenerative pathology.

^a Universidad Autónoma del Estado de México, México.

^b Universidad Autónoma de Guadalajara, México

^c Universidad Anáhuac, México.

* Autor para correspondencia: carlos.cuellarra@anahuac.mx

INTRODUCCIÓN

La neuropatía diabética (ND) es una complicación frecuente de la diabetes y causa de dolor neuropático y pie diabético, lo que en muchos casos lleva a la amputación de las extremidades inferiores. En México se ha reportado que la prevalencia es mayor al 90%.¹ Desafortunadamente, aún no se cuenta con una metodología para la evaluación de la ND, pues en la normativa oficial en materia de salud NOM-015 propone su abordaje solamente mediante el interrogatorio de signos y síntomas² y la guía de práctica clínica recomienda el uso de la prueba del monofilamento, percepción de vibración y la anamnesis para su seguimiento.³

La ND se define como una alteración microvascular caracterizada por la afectación de las fibras nerviosas sensitivas, motoras y autonómicas, predominando los dos primeros tipos de fibras. Las manifestaciones más comunes abarcan hipoestesia, hipoalgesia, termohipoestesia, parestesias, dolor y alodinia mecánica.⁴ A la fecha, la etiología de la ND no es clara; sin embargo, se ha descrito la sobreactivación de la vía de los polioles, hiperactividad del asta dorsal de la médula espinal y cambios plásticos en las neuronas sensoriales.⁵ Entre las estrategias para la valoración de la ND se encuentran a) pruebas mixtas que incluyen cuestionarios de evaluación basados en la exploración física y anamnesis de signos y síntomas y que en ocasiones se auxilian de pruebas de sensibilidad térmica;

b) pruebas electrofisiológicas, que incluyen la velocidad de conducción nerviosa y el reflejo de Hoffman (Reflejo H)⁶ y c) biopsia por punción de la piel.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó una búsqueda en español e inglés de artículos originales, revisiones sistemáticas y meta-análisis en las bases de datos PubMed, Google Scholar, Scielo y Science Direct con las siguientes palabras clave: Neuropatía diabética, marcadores electrofisiológicos, exploración física y pie diabético. Se eligieron 64 publicaciones entre los años 1981-2019, los cuales se seleccionaron con base en la descripción de los aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, etiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la ND. También se in-

cluyó una revisión de la Norma Oficial Mexicana 015 para el manejo del paciente diabético y de las guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del dolor por neuropatía diabética y de diabetes tipo 2. Se incluyó también la revisión de páginas oficiales como la Federación Mexicana de Diabetes y The American Diabetes Association.

RESULTADOS

Neuropatía diabética

La ND es una complicación frecuente tanto en diabetes tipo 1 y 2, con una prevalencia entre el 8 y el 51% en el mundo,⁷⁻⁸ dependiendo de los criterios de definición de la ND y la metodología empleada.

Se diagnostica en un 10% de los casos de manera simultánea con la diabetes tipo 2 (D2), y el 90% restante durante la evolución de la patología base.⁹ Su período de latencia es directamente proporcional al tiempo de exposición a altas concentraciones de glicemia en sangre, edad, consumo de alcohol y tabaquismo.¹⁰ En México se ha reportado que la ND presenta una prevalencia mayor al 50% entre los pacientes con D2 en estudios regionales^{7, 11-12} sin que a la fecha se cuente con estudios a nivel nacional.

Fisiopatología de la neuropatía diabética

Hiperactividad de la ruta de los polioles y su relación con el estrés oxidativo

Se ha descrito que el estado crónico de hiperglucemia genera hiperactividad en la ruta de los polioles, lo cual produce aumento en la expresión de la aldosa reductasa, la cual cataliza la formación de sorbitol a partir de la glucosa¹³ (Figura 1). Posteriormente el poliol se oxida por la enzima sorbitol deshidrogenasa, lo que resulta en la formación de fructosa, causando un incremento en la concentración tanto del monosacárido como de sorbitol. Dado que ambos son impermeables, ocasionan estrés osmótico intracelular. No obstante, las concentraciones de sorbitol no explican las alteraciones a nivel de la fibra nerviosa, por lo que se considera que este no es el causante primordial.¹⁴⁻¹⁵ Se ha sugerido

que la hiperactividad de esta ruta se debe principalmente al aumento en la utilización de cofactores como NADPH y NAD⁺, lo que conduce a una disminución en la reducción y regeneración del glutatión. Por otra parte, se produce un aumento de los productos finales de la glicación avanzada (AGE), producción y activación de diacilglicerol e isoformas de la proteína quinasa C (PKC). Por lo tanto, el agotamiento de glutatión podría ser la principal causa del estrés oxidativo.¹⁶ Adicionalmente se estimulan procesos proinflamatorios y fibrosis.¹⁶

Otra de las causas asociadas al daño de las fibras nerviosas se relaciona con la autooxidación de la glucosa y sus metabolitos, el aumento de la expresión del receptor para los AGE's y sus ligandos activadores, la función mitocondrial alterada, la activación de las isoformas de la PKC y la hiperactividad de la vía de la hexosamina.¹⁷⁻¹⁸ Además, se ha reportado que las especies reactivas de nitrógeno, especialmente el peroxinitrito, también podrían desempeñar un papel en el curso de la diabetes y sus complicaciones, aunque su efecto no ha sido demostrado del todo.¹⁹⁻²⁰

Las respuestas metabólicas mencionadas se intensifican en diabéticos descompensados, acumulándose AGE en proteínas de larga vida, como en el cristalino del ojo, en el colágeno de las membranas basales, y en el componente proteico de la mielina en el sistema nervioso periférico.¹⁶

Insuficiencia microvascular

La ND genera disminución en la perfusión periférica del tejido nervioso y de la piel²¹⁻²⁴ causando isquemia de la fibra y secundariamente hipoxia principalmente en las neuronas sensoriales. La isquemia es causada por el aumento en el grosor de la pared vascular, hialinización de la lámina basal que nutre los nervios periféricos²⁵⁻²⁶ y disminución luminal,²⁵ lo cual ocasiona la salida de proteínas plasmáticas de la membrana capilar hacia el endoneuro. Lo anterior genera un ambiente proinflamatorio acompañado del aumento de la presión intersticial y capilar, deposición de fibrina y el desarrollo de trombos.²⁷

Por otra parte, la hipoxia genera alteraciones en la membrana plasmática y degeneración de las fibras nerviosas,²⁸ lo que consecuentemente activa un mecanismo de regeneración. Sin embargo, esto conlleva alteraciones en la expresión de canales iónicos, principalmente en los de sodio y calcio, propiciando un estado hiperexcitable en las células,²⁹⁻³⁰ lo que podría explicar parcialmente la modalidad dolorosa de la ND.²⁹ Adicionalmente, el aumento de metilglioxal (MGO)³¹⁻³² -metabolito de la glucólisis altamente reactivo-puede activar a la subfamilia A del canal catiónico de receptores transitorios y los canales de sodio. Además,

se sugiere que contribuye a disminuir la velocidad de conducción nerviosa, aumentar la producción de los péptidos relacionados con el gen de la calcitonina de las neuronas sensoriales y el aumentar la sensibilidad térmica y mecánica.³¹ Adicionalmente, en los canales de calcio aumenta la entrada de este ion en las neuronas sensoriales³³ y con ello la liberación de la sustancia P y de glutamato.³⁴

Disfunción de los de mecanismos inhibitorios espinales

En modelos murinos se ha observado activación microglial a nivel de la médula espinal,³⁵⁻³⁶ efecto que se asocia a cambios sensoriales y aumento en la expresión en los canales de sodio como el Nav1.8³¹. Adicionalmente, se ha reportado reducción en los astrocitos inmunorreactivos de la médula espinal, lo cual afecta el soporte funcional y la depuración de los neurotransmisores en la hendidura sináptica.³⁷⁻³⁸ Actualmente se han estudiado nuevos mecanismos experimentales, como la sensibilización central, que consiste en la hiperactividad del asta dorsal y cambios plásticos a nivel de las neuronas sensoriales.⁴ En este contexto, se ha descrito la sobreexpresión e hiperactividad del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA),³⁹ lo que genera un aumento en la frecuencia de las corrientes postsinápticas en la lámina II.⁴⁰ Este fenómeno podría explicar la aparición del dolor en la fisiopatología de la ND.⁴¹ Paradójicamente, se ha reportado niveles bajos de glutamato en la médula espinal en un modelo de diabetes en ratas.⁴² Esta discrepancia podría deberse a la disfunción de los receptores producida por otras proteínas que regulan la función inhibitoria durante el dolor. Por ejemplo, el cotransportador 2 de cloruro de potasio (KCC2) se localiza en las membranas neuronales postsinápticas en el asta dorsal de la médula espinal y su función es contribuir al mantenimiento del potencial de membrana en reposo. En la diabetes experimental, se ha descrito una reducción en los niveles del KCC2 causado por la liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el cual contribuye de manera negativa con la regulación de KCC2.⁴³⁻⁴⁶ La disfunción del cotransportador KCC2 podría alterar la función inhibitoria del receptor gabaérgico, produciendo aumento en la excitabilidad neuronal.

Manifestaciones clínicas de la Neuropatía Diabética

La ND refiere dos manifestaciones frecuentes (ambas a nivel de las extremidades inferiores) que son la pérdida de sensibilidad y la neuropatía dolorosa. La primera causa alteraciones en los mecanismos de protección, lo que conduce a la aparición de úlceras en los pies

y que afectan al 15% de los diabéticos en algún momento de su vida, mientras que la segunda se relaciona con la amputación de miembro inferior.¹⁶ De igual manera se presentan alteraciones de tipo sensorial y motor, siendo las sensoriales: adormecimiento y disestesia, pero también manifestaciones dolorosas o “positivas”.⁴⁷⁻⁴⁸ En la tabla 1 se resumen los síntomas sensoriales negativos y positivos de la ND. La ND suele tener un inicio gradual o insidioso, no obstante, se caracteriza por síntomas sensoriales que inician en los dedos de los pies y luego progresan de manera proximal, sensación de hormigueo incomodo (disestesia) y lancinante, dolor/ ardor, agudeza, tiro y o sensación de choque eléctrico; incluso es común referir dolor evocado por estímulos no nocivos (alodinia e hiperestesia).^{5,49}

Clasificación de la Neuropatía Diabética

La Asociación Americana de Diabetes (The American Diabetes Association) clasifica a la ND en:⁴⁷

a) Neuropatía subclínica, la cual se caracteriza de alteraciones de la velocidad nerviosa, pruebas sensoriales cuantitativas anormales para vibración, sensibilidad táctil, de frío y calor, sin datos relevantes para el paciente; b) Neuropatía clínica difusa con síndromes sensoriomotores y autonómicos simétricos distales. Como subclasificación del tipo difuso se encuentran asociaciones con aquellas que no son exclusivas de la DM como I) la amiotrofia diabética, II) la polineuropatía simétrica difusa, la cual es la variedad más frecuente y III) la neuropatía de fibras pequeñas la cual ocasionalmente se relaciona con la administración de insulina; c) Síndromes focales, que involucran la mononeuritis y que es común en ancianos.

El síndrome más común de todos es la polineuropatía simétrica distal sensoriomotora crónica (DSPN)⁵, de distribución “en guante y calcetín”.⁴⁷ Este síndrome afecta a más del 90% de los pacientes con DM2. Se estima que el 15-20% de los pacientes pueden tener DSPN de tipo doloroso.⁵

Métodos diagnósticos de la ND

Mediciones compuestas (mixtas)

La prueba con mayor relevancia en la práctica clínica es el Instrumento Michigan para el monitoreo de la ND (*The Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI)). Este instrumento fue diseñado para ser utilizado de manera ambulatoria por la atención primaria y es considerada como estándar para la exploración de la ND.⁵⁰⁻⁵¹ Se ha reportado que esta prueba tiene una especificidad de 95-100% y sensibilidad de 57-93%.⁵² Consta de dos partes (Figura 2A), la primera consiste en un autocuestionario de 10 preguntas con respuesta

de tipo “sí/no” evaluando la percepción del paciente de sus miembros inferiores durante el transcurso del día, con un puntaje máximo de 10. Posteriormente se realiza la exploración física que inicia con la inspección para localizar lesiones cutáneas, que incluyen escaras, úlceras, descamación, resequead, ampulas/ ampollas, vesículas, fisuras, etc. A continuación, se realiza la prueba de reflejo del tendón de Aquiles, donde se evalúa de manera visual la ausencia o presencia del reflejo, siendo la clasificación de las respuestas “normal” “ausente” o “anormal”. Posteriormente se realiza la prueba de percepción de vibración en el *hallux* con diapason de 125 Hz, el cual se coloca en la falange distal del *hallux*, para lo cual se evalúan las características del estímulo: intensidad, acompañamiento de algún otro síntoma como dolor, ardor u hormigueo. Finalmente se realiza la prueba del monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 gr que consiste en, colocar el filamento en 8 puntos distintos del pie por no más de 1 a 2 segundos, evaluando la percepción y localización del estímulo, intensidad, y signos que le acompañen.⁵³ Otro ejemplo de este tipo de pruebas es el Puntaje de Disfunción Neuropática (*The Neuropathy Disability Score*, (NDS), el cual examina los nervios craneales, la debilidad muscular, los reflejos y la sensación.⁵⁴⁻⁵⁵ La escala consta de 35 elementos para comparar entre el lado izquierdo y derecho del cuerpo. La puntuación va de 0 a 4 por cada ítem y se obtiene un total máximo de 280 puntos en caso de ser positivos todos los ítems.^{50, 56} Esta prueba es poco utilizada debido a que requiere de una mayor capacitación del personal que la lleva a cabo. La prueba de deterioro de la ND en miembros inferiores (*The Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs*, NIS-LLs) es una versión modificada del NDS. Esta muestra el grado de deterioro de la ND en los miembros inferiores, mide la función nerviosa, el dolor y el riesgo de úlcera del pie y brinda la mejor oportunidad para evaluar la eficacia terapéutica.⁵⁰ Los ítems de las extremidades inferiores de la NDS se utilizan complementados con 2 ítems de fuerza muscular (extensión-flexión). Tiene en total 14 elementos: 8 que evalúan la potencia muscular (0-4 pts.), 2 para reflejos (0-2 pts.) y 4 elementos para la evaluación sensorial (0-2 pts.), siendo el puntaje máximo de 88 pts.^{47, 50}

Exámenes sensoriales cuantitativos

Son no invasivos, generalmente de corta duración y pueden ser realizados por personal del área de la salud después de un período corto de entrenamiento. Una de estas pruebas es la evaluación sensorial asistida por computadora (ESAC) IV, la cual se basa en la aplicación de estímulos dolorosos, de temperatura, de presión, etcétera y califica la respuesta del paciente. En esta prueba también se producen estímulos vibratorios para evaluar la función de las fibras largas, así como estí-

mulos dolorosos y térmicos para evaluar las pequeñas fibras o los axones desmielinizados. Sin embargo, no son específicas para la ND.⁴⁷ Otra prueba se aplica mediante el examinador de temperatura *Physitemp* NTE-2° el cual consta de una prueba térmica manual que es útil en el mapeo de la disfunción sensorial.⁴⁷

Marcadores electrofisiológicos

La prueba del análisis de la velocidad de conducción nerviosa analiza la amplitud de respuesta y las latencias de asa larga de los componentes en nervios sensoriales y motores. La velocidad de conducción en los nervios refleja principalmente alteraciones en la mielina, mientras que la amplitud del potencial de acción indica los cambios axonales y el estado de las fibras nerviosas.⁹ Sin embargo, se han encontrado datos que muestran que la velocidad de conducción nerviosa es más variable que la amplitud del potencial de acción y se ve más afectada por factores externos como la temperatura.⁵⁷ Además, durante etapas tempranas de la ND existe muy poca desmielinización, por lo cual, los cambios en la velocidad de conducción son graduales (0.5-0.7 m/s por año) y, por tanto, los déficits inducidos por la ND pueden ser difíciles de distinguir.⁴⁷ Dado que la ND tiene mayor preponderancia en las porciones más distales de los nervios sensoriales, las pruebas de conducción nerviosa se utilizan con mayor frecuencia en los nervios sural y peroneo superficial debido, además, a su mayor sensibilidad y especificidad en comparación con otros nervios.⁵⁸

El reflejo H es altamente sensible a los cambios en la excitabilidad espinal. Esta prueba permite evaluar la excitabilidad de los circuitos interneuronales en reposo y durante el movimiento.⁵⁹ La latencia del reflejo H se utiliza para medir las velocidades de conducción nerviosa sensorial^{55, 56} y su amplitud permite evaluar la relación entre la amplitud del reflejo H máximo (H-máx) y la onda M máxima (M-máx) proporcionando información sobre la excitabilidad de las neuronas motoras^{53, 60} (Figura 2B). Recientemente se ha propuesto una nueva estrategia para evaluar la disfunción en el procesamiento de la información nociceptiva a nivel de la médula espinal, la cual consiste en la aplicación de pulsos pareados a frecuencias >1 Hz entre pulsos. El análisis del cociente de la amplitud del segundo pulso sobre el primero (H2/H1) se ha descrito con modelos murinos de neuropatía dolorosa⁴⁴ y en pacientes con diabetes tipo 1⁴⁵ y en la lesión de médula espinal.⁶¹

Biopsia por punción en piel

La biopsia por punción de piel (BPP) con tinciones inmunohistoquímicas de axones de nervios periféricos es una técnica para estudiar fibras nerviosas de pequeño calibre puesto que son “invisibles” a las pruebas de conducción nerviosa usuales; ya que es posible presentar una neuropatía grave de fibra pequeña con resultados de pruebas de conducción normales.⁶² Esta técnica consiste en una escisión de 3 mm generalmente del muslo proximal, el muslo y la pierna distales, como se ilustra en la Fig. 2C. La realización de esta prueba requiere de capacitación previa para limitar el riesgo de infección y no requiere de suturas.⁶² El diagnóstico puede arrojar como resultado una neuropatía sensorial de fibra pequeña en función de pérdida de fibras epidérmicas dependientes de la longitud. Con frecuencia se reportan cambios morfológicos como inflamación, orientación horizontal y patrón de ramificación altamente arborizada.⁶² Sin embargo, sigue siendo cuestionable su uso en pacientes con valores normales de conducción nerviosa, principalmente en estadios tempranos de DM ya que coloca al paciente en mayor riesgo de infección. La BPP suele apoyarse de pruebas sensoriales cuantitativas (QST) y la prueba cuantitativa del reflejo del axón (QSART).⁶² Si bien la BPP se considera una prueba altamente sensible en neuropatía dolorosa, sus resultados podrían ser diferentes en otras formas de neuropatía ya que existe una pobre correlación con los signos clínicos y los síntomas de disfunción de fibra pequeña percibida,⁶⁵ aunque brinda la oportunidad de comprender mejor la función autónoma y la innervación muscular a través de los apéndices dérmicos.³

Actualmente en México no existe un protocolo para la valoración de la ND, puesto que en la NOM-015 refiere el manejo sintomático de acuerdo con la gama de signos y síntomas que refiera el paciente durante la anamnesis y exploración física, lo cual la hace dependiente del criterio de cada paciente y del médico tratante. Por otro lado, la nueva actualización de la guía de práctica clínica: Tratamiento de la D2 en el primer nivel de atención⁶³ y la guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento médico del dolor por neuropatía periférica diabética en adultos en el primer nivel de atención,³ incluyen su seguimiento a través del interrogatorio, la prueba de percepción vibratoria y el uso del monofilamento y cuyo tratamiento se basa en los hallazgos encontrados. Las pruebas mixtas como el MNSI, proporcionan una evaluación clínica estandarizada que se realiza de manera sencilla; sin embargo, la valoración cuantitativa de la ND debe acompañarse de pruebas electrofisiológicas, las cuales son consideradas el estándar de oro. En general, las pruebas electrofisiológicas presentan alta confiabilidad y una fuerte correlación con las manifestaciones clínicas en pacientes con dia-

betes.⁶⁻⁶⁴ Una desventaja de las pruebas electrofisiológicas es el tiempo empleado para realizarlas y que se requiere de equipo especial y personal capacitado. Sin embargo, dadas las cifras de prevalencia de la D2 en México y sus complicaciones asociadas como la ND, resulta indispensable contar con protocolos para el diagnóstico oportuno y seguimiento de esta patología.

CONCLUSIONES

La ND es una complicación frecuente de la D2 que lleva progresivamente a la incapacidad del paciente, ya que se compromete la función motora y sensitiva de los miembros inferiores. Las alteraciones nerviosas producidas por la D2 son el resultado de años de disfunción metabólica, lo que genera daño prácticamente irreversible sobre el sistema nervioso. A la fecha no existe un tratamiento efectivo para el manejo de la ND y desafortunadamente la práctica de pruebas que permitan la valoración y seguimiento de los signos y síntomas no

se llevan a cabo con regularidad. Por ello, es altamente deseable la estandarización de técnicas que permitan una valoración objetiva y que contribuyan con la estratificación del grado de afectación de las fibras nerviosas. Lo anterior permitiría la aplicación de intervenciones que limiten la evolución de esta patología sin que la valoración difiera significativamente entre un explorador y otro. El uso combinado de pruebas mixtas como el MNSI y de las pruebas electrofisiológicas podría implementarse para este propósito, dada la sensibilidad y especificidad para la evaluación de la ND.

Financiamiento:

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este trabajo.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Federación, Federación Mexicana de Diabetes, A.C. (2019). Disponible en: <http://fmdidiabetes.org/>
2. De La Federación, Diario Oficial. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. México: DOF, 2010.
3. CENETEC. Diagnóstico y tratamiento médico del dolor por neuropatía periférica diabética en adultos en el primer nivel de atención [Internet]. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2008 [2014; Septiembre 2018].
4. Chen, S.-R. & Pan, H.-L. Hypersensitivity of spinothalamic tract neurons associated with diabetic neuropathic pain in rats. *Journal of neurophysiology*. 2002; 87: 2726-2733.
5. Tesfaye, S., Boulton, A. J. & Dickenson, A. H. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes care*. 2013; 36: 2456-2465.
6. Dyck, P. J., Karnes, J., O'Brien, P., Litchy, W. J., Low, P. A. & Melton, L. R. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology*. 1992; 42: 1164-1164.
7. Ibarra, C., Rocha, J. J., Hernández, R., Nieves, R. & Leyva, R. Prevalence of peripheral neuropathy among primary care type 2 diabetic patients. *Revista medica de Chile*. 2012; 140: 1126-1131.
8. Schreiber, A. K., Nones, C. F., Reis, R. C., Chichorro, J. G. & Cunha, J. M. Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment. *World journal of diabetes*. 2015; 6: 432.
9. Tehrani, K. H. N. A Study of Nerve Conduction Velocity in Diabetic Patients and its Relationship with Tendon Reflexes (T-Reflex). *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018; 6.
10. Gore, M., Brandenburg, N. A., Dukes, E., Hoffman, D. L., Tai, K.-S. & Stacey, B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *Journal of pain and symptom management*. 2005; 30: 374-385.
11. Millán-Guerrero, R. O., Trujillo-Hernandez, B., Isais-Millan, S., Prieto-Diaz-Chavez, E., Vasquez, C., Caballero-Hoyos, J. R., & Garcia-Magana, J. H-reflex and clinical examination in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Journal of International Medical Research*. 2012; 40(2), 694-700.
12. Arellano Longinos, S. A., Godínez Tamay, E. D., & Hernández Miranda, M. B. Prevalencia de neuropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en una clínica regional del Estado de México. *Atención Familiar*. 2018; 25(1).
13. Aguilar-Rebolledo, F. Guía clínica "Neuropatía Diabética" para médicos. *Plasticidad y Restauración Neurológica*. 2005; 4: 35-47.
14. Sheetz, M. J. & King, G. L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *Jama*. 2002; 288: 2579-2588.
15. Oates, P. J. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *International review of neurobiology*. 2002; 50: 325-392.
16. Olmos, P. R., Niklitschek, S., Olmos, R. I., Faúndez, J. I., Quezada, T. A., Bozinovic, M. A., Niklitschek, I. A., Acosta, J., Valencia, C. N. & Bravo, F. A. Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. *Revista médica de Chile*. 2012; 140: 1593-1605.
17. Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414: 813.
18. Baynes, J. W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991; 40: 405-412.
19. Obrosova, I. G., Mabley, J. G., Zsengellér, Z., Charniauskaya, T., Abatan, O. I., Groves, J. T. & Szabó, C. Role for nitrosative stress in diabetic neuropathy: evidence from studies with a peroxynitrite decomposition catalyst. *The FASEB journal*. 2005; 19: 401-403.
20. Varenik, I., Pavlov, I. A., Drel, V. R., Lyzogubov, V. V., Illytska, O., Bell, S. R., Tibrewala, J., Groves, J. T. & Obrosova, I. G. Nitrosative stress and peripheral diabetic neuropathy in leptin-deficient (ob/ob) mice. *Experimental neurology*. 2007; 205: 425-436.
21. Arora, S., Pomposelli, F., Logerfo, F. W. & Veves, A. Cutaneous microcirculation in the neuropathic diabetic foot improves significantly but not completely after successful lower extremity revascularization. *Journal of vascular surgery*. 2002; 35: 501-505.
22. Doupis, J., Lyons, T. E., Wu, S., Gnardellis, C., Dinh, T. & Veves, A. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94: 2157-2163.
23. Cameron, N. E., Eaton, S., Cotter, M. A. & Tesfaye, S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001; 44: 1973-1988.
24. Tuck, R., Schmelzer, J. & Low, P. Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy. *Brain*. 1984; 107: 935-950.
25. Malik, R., Tesfaye, S., Thompson, S., Veves, A., Sharma, A., Boulton, A. & Ward, J. Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1993; 36: 454-459.
26. Pavy-Le Traon, A., Fontaine, S., Tap, G., Guidolin, B., Senard, J.-M. & Hanair, H. Cardiovascular autonomic neuropathy and other complications in type 1 diabetes. *Clinical Autonomic Research*. 2010; 20: 153-160.
27. Czyzyk, A. Epidemiology of vascular disease in diabetes mellitus. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 1986; 76: 129-136.
28. Fuchs, D., Birklein, F., Reeh, P. & Sauer, S. Sensitized peripheral nociception in experimental diabetes of the rat. *PAIN®*. 2010; 151: 496-505.

29. Said, G., Slama, G. & Selva, J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy: a clinical and pathological study. *Brain*. 1983; 106: 791-807.
30. Dickenson, A. H., Matthews, E. A. & Suzuki, R. Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants. *European journal of pain*. 2002; 6: 51-60.
31. Bierhaus, A., Fleming, T., Stoyanov, S., Leffler, A., Babes, A., Neacsu, C., Sauer, S. K., Eberhardt, M., Schnölzer, M. & Lasitschka, F. Methylglyoxal modification of Na v 1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nature medicine*. 2012; 18: 926.
32. Wood, H. Methylglyoxal mediates hyperalgesia in patients with painful diabetic neuropathy. *Nature Reviews Neurology*. 2012; 8: 354-355.
33. Hall, K. E., Liu, J., Sima, A. A. & Wiley, J. W. Impaired inhibitory G-protein function contributes to increased calcium currents in rats with diabetic neuropathy. *Journal of neurophysiology*. 2001; 86: 760-770.
34. White, D. M. & Zimmermann, M. The bradykinin-induced release of substance P from nerve fibre endings in the rat saphenous nerve neuroma is not related to electrophysiological excitation. *Neuroscience letters*. 1988; 92: 108-113.
35. Cheng, K. I., Wang, H. C., Chuang, Y. T., Chou, C. W., Tu, H. P., Yu, Y. C., Chang, L. L. & Lai, C. S. Persistent mechanical allodynia positively correlates with an increase in activated microglia and increased P-p38 mitogen-activated protein kinase activation in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pain*. 2014; 18: 162-173.
36. Toth, C. C., Jedrzejewski, N. M., Ellis, C. L. & Frey, W. H. Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. *Molecular pain*. 2010; 6: 16.
37. Liao, Y. H., Zhang, G. H., Jia, D., Wang, P., Qian, N. S., He, F., & Zhang, Y. Spinal astrocytic activation contributes to mechanical allodynia in a mouse model of type 2 diabetes. *Brain research*. 2011; 1368, 324-335.
38. Afsari, Z. H., Renno, W. M. & Abd-El-Basset, E. Alteration of glial fibrillary acidic proteins immunoreactivity in astrocytes of the spinal cord diabetic rats. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2008; 291: 390-399.
39. Bai, H.-P., Liu, P., Wu, Y.-M., Guo, W.-Y., Guo, Y.-X. & Wang, X.-L. Activation of spinal GABAB receptors normalizes N-methyl-D-aspartate receptor in diabetic neuropathy. *Journal of the neurological sciences*. 2014; 341: 68-72.
40. Wang, X. L., Zhang, H. M., Chen, S. R. & Pan, H. L. Altered synaptic input and GABAB receptor function in spinal superficial dorsal horn neurons in rats with diabetic neuropathy. *The Journal of physiology*. 2007; 579: 849-861.
41. Finnerup, N. B., Sindrup, S. H. & Jensen, T. S. Management of painful neuropathies. *Handbook of clinical neurology*. Elsevier. 2013; 115: 279-290.
42. Malmberg, A. B., O'Connor, W. T., Glennon, J. C., Ceseña, R., & Calcutt, N. A. Impaired formalin-evoked changes of spinal amino acid levels in diabetic rats. *Brain research*. 2006; 1115(1), 48-53.
43. Lee-Kubli, C., Marshall, A. G., Malik, R. A. & Calcutt, N. A. The H-reflex as a biomarker for spinal disinhibition in painful diabetic neuropathy. *Current diabetes reports*. 2018; 18: 1.
44. Lee-Kubli, C. A. & Calcutt, N. A. Altered rate-dependent depression of the spinal H-reflex as an indicator of spinal disinhibition in models of neuropathic pain. *PAIN®*. 2014; 155: 250-260.
45. Marshall, A. G., Lee-Kubli, C., Azmi, S., Zhang, M., Ferdousi, M., Mixcoatl-Zecuatl, T., Petropoulos, I. N., Ponirakis, G., Fineman, M. S. & Fadavi, H. Spinal disinhibition in experimental and clinical painful diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2017; 66: 1380-1390.
46. Li, J. Q., Chen, S. R., Chen, H., Cai, Y. Q. & Pan, H. L. Regulation of increased glutamatergic input to spinal dorsal horn neurons by mGluR5 in diabetic neuropathic pain. *Journal of neurochemistry*. 2010; 112: 162-172.
47. Fernández, A. M. C., Fernández, C. M. P. & Castillo, R. Z. Neuropatía diabética. *Revista del Hospital General Dr. Manuel Gea González*. 2002; 5: 7-23.
48. Baron, R., Binder, A. & Wasner, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*. 2010; 9: 807-819.
49. Bansal, V., Kalita, J. & Misra, U. Diabetic neuropathy. *Postgraduate medical journal*. 2006; 82: 95-100.
50. ePROVIDE: Online Support for Clinical Outcome Assessments.(Internet) Michigan:Michigan Center for Diabetes Translational Research; 2019 Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI); 2019 Mar (Citado: 2019 Jun 18). Disponible en: https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/michigan-neuropathy-screening-instrument#contact_and_conditions_of_use
51. Feldman, E. L., Stevens, M., Thomas, P., Brown, M., Canal, N. & Greene, D. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes care*. 1994; 17: 1281-1289.
52. Kanji, J. N., Anglin, R. E., Hunt, D. L., & Panju, A. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy?. *JAmA*. 2010; 303(15), 1526-1532.
53. Wager, E. & Buerger, A. A linear relationship between H-reflex latency and sensory conduction velocity in diabetic neuropathy. *Neurology*. 1974; 24, 711-711
54. Dyck, P. J., Melton, L. J. & O'brien, P. C. Approaches to improve epidemiological studies of diabetic neuropathy: insights from the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Diabetes*. 1997; 46: S5-S8.
55. Dyck, P. J., Davies, J. L., Litchy, W. J. & O'brien, P. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*. 1997; 49: 229-239.

56. Dyck, P. J., Karnes, J., O'Brien, P., Litchy, W. J., Low, P. A. & Melton, L. R. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology*. 1992; 42: 1164-1164.
57. Aminoff, M. J. & Albers, J. W. Electrophysiologic techniques in the evaluation of patients with suspected neurotoxic disorders. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology (Fifth Edition)*. Elsevier. 2005.
58. Izzo, K., Sridharnga, C., Rosenholtz, H. & Lemont, H. Sensory conduction studies of the branches of the superficial peroneal nerve. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1981; 62: 24-27.
59. Knikou, M. & Taglianetti, C. On the methods employed to record and measure the human soleus H-reflex. *Somatosensory & motor research*. 2006; 23: 55-62.
60. Bandaru, S. P., Liu, S., Waxman, S. G. & Tan, A. M. Dendritic spine dysgenesis contributes to hyperreflexia after spinal cord injury. *Journal of neurophysiology*. 2014; 113: 1598-1615.
61. Knikou, M., & Murray, L. M. Repeated transspinal stimulation decreases soleus H-reflex excitability and restores spinal inhibition in human spinal cord injury. *PloS one*. 2019; 14(9).
62. Polydefkis, M., Hauer, P., Griffin, J. & McArthur, J. Skin biopsy as a tool to assess distal small fiber innervation in diabetic neuropathy. *Diabetes technology & therapeutics*. 2001; 3: 23-28.
63. CENETEC. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención [Internet]. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2014 [2018; Septiembre 2018].
64. Albers, J., Brown, M., Sima, A. & Greene, D. For the Tolrestat Study Group for the Early Diabetes Intervention Trial. Nerve conduction measures in mild diabetic neuropathy in the Early Diabetes Intervention Trial: the effects of age, sex, type of diabetes, disease duration, and anthropometric factors. *Neurology*. 1996; 46: 85-91.