

NEUROPATÍA PRECOZ. IMPORTANCIA DE LA EVALUACIÓN NEUROFISIOLÓGICA EN EL SÍNDROME METABÓLICO CON O SIN DISREGULACIÓN GLUCÉMICA

JUAN MANUEL DUARTE^{1,2}, ALICIA C. BERTOTTI¹, FÉLIX PUCHULU²

¹Departamento de Neurociencias, Hospital Alemán, ²División Diabetología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen La neuropatía periférica y autonómica es una de las complicaciones más comunes en pacientes con diabetes. La lesión nerviosa comienza tempranamente, en aquellos con diabetes mellitus de tipo II puede comenzar antes de la disregulación glucémica, en la etapa del síndrome metabólico. En un primer momento puede ser asintomática, por lo que es fundamental la realización de técnicas electrofisiológicas para su detección temprana, para implementar medidas terapéuticas que impidan su progresión. Se presentan nueve casos, tres con síndrome metabólico y alteración del metabolismo de la glucosa, uno con síndrome metabólico sin hiperglucemia y cinco con alteración del metabolismo de la glucemia sin otros criterios diagnósticos de síndrome metabólico. Todos estaban asintomáticos y el examen neurológico fue normal. Se realizaron técnicas de detección de neuropatía periférica temprana (razón sural/radial, ondas F, reflejo H, respuestas simpáticas de la piel, período silente cutáneo y variabilidad del intervalo RR). Ocho pacientes tuvieron neuropatía autonómica cardíaca incipiente y uno neuropatía autonómica establecida. Ocho presentaron neuropatía somática incipiente (siete con alteración de la razón sural/radial, y uno con alteración de las ondas F). Un paciente tuvo alteración subclínica de las fibras finas (alteración de las respuestas simpáticas de la piel y del período silente cutáneo). Es importante la detección de la neuropatía temprana antes de su manifestación clínica ya que existen tratamientos para detenerla e incluso revertirla.

Palabras clave: neuropatía temprana somática, neuropatía temprana autonómica, neurofisiología clínica

Abstract *Early neuropathy. Importance of neurophysiological assessment in cases of metabolic syndrome with or without hyperglycemia.* Peripheral and autonomic neuropathies are one of the major complications in patients with diabetes mellitus (DM). Nerve lesion starts in an early stage. In patients with DM II the above-mentioned lesion starts even before glycemic dysregulation and during the metabolic syndrome stage. In the beginning, the neuropathy may be asymptomatic; therefore, neurophysiologic examination should be conducted for its early detection so that therapeutic measures can be taken on time. Nine patients with early neuropathy were here assessed: three of them with metabolic syndrome and fasting hyperglycemia, one with metabolic syndrome without hyperglycemia and five with glycemic dysregulation without metabolic syndrome. All were asymptomatic and neurologic examination was unremarkable. Techniques for the detection of early neuropathy were carried out (sural/radial ratio, F-waves, H-reflex, sympathetic skin responses, cutaneous silent period and heart rate variability reflexes). Eight patients had an early cardiac autonomic neuropathy, one had a definite autonomic neuropathy. Eight patients had an early somatic neuropathy (seven with a sural/radial ratio <0.5 and one with abnormal F-waves), and one had an asymptomatic small-fiber neuropathy (abnormal sympathetic skin responses and cutaneous silent period). Detection of early neuropathy through neurophysiology is mandatory before clinical signs and symptoms appear, during this stage, effective therapeutic measures can be warranted.

Key words: early somatic neuropathy, early autonomic neuropathy, clinical neurophysiology

La neuropatía diabética es una de las complicaciones mayores en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2). Los síntomas, por sí solos, tienen baja sensibilidad diagnóstica de neuropatía, los signos

tienen una mayor sensibilidad, y mientras mayor número de signos se encuentre presentes más certero será el diagnóstico.

La alteración nerviosa comienza tempranamente en el período de disregulación glucémica, antes de la hiperglucemia en ayunas. En aquellos pacientes con intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, o en el síndrome metabólico incluso sin disregulación glucémica, esa alteración es un factor de riesgo independiente para neuropatía periférica¹.

Recibido: 25-I-2019

Aceptado: 13-V-2019

Dirección postal: Juan Manuel Duarte, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1121 Buenos Aires, Argentina
e-mail: jduarte@hospitalaleman.com

El diagnóstico de la neuropatía temprana o asintomática es esencial para detener su progresión a los estadios avanzados o irreversibles y para prevenir otras complicaciones. Una vez que los síntomas aparecen, hay pocas estrategias terapéuticas efectivas. Las técnicas electrofisiológicas estándar constituyen el método de elección para detectar la neuropatía periférica, pero deben incluirse otras técnicas¹: la razón sural/radial (que compara las amplitudes de los potenciales de acción sensitivos entre los nervios sural y radial) menor de 0.5, es un método diagnóstico de neuropatía temprana como también lo son la evaluación de las ondas F y del reflejo H^{2,3}.

Las fibras finas pueden alterarse tempranamente en forma subclínica en los pacientes con DM1 y DM2. Éstas no son evaluadas por las técnicas electrofisiológicas estándar, de manera que deben usarse otros métodos electrofisiológicos para su evaluación⁴. El período silente cutáneo⁵, las respuestas simpáticas de la piel⁶, la prueba cuantitativa del reflejo axonal sudomotor⁷, y los reflejos cardiovasculares autonómicos (variabilidad del intervalo RR)⁸, entre otras técnicas⁹ (Tabla 1). Es importante tener la sospecha clínica de la enfermedad, solicitar los estudios adecuados, o desconociendo cuáles son éstos, derivar a un centro capacitado en el diagnóstico que cuente con la tecnología apropiada, informando la sospecha clínica a confirmar o descartar.

El médico clínico tiende a buscar el diagnóstico de neuropatía ante la presencia de síntomas, es decir en una etapa ya avanzada. El objetivo de esta publicación es la de llamar la atención para entender que la neuropatía es un proceso inicialmente asintomático, de alta prevalencia y sobre la que se puede intervenir tempranamente corri-

giendo los factores de riesgo que podrían determinar su progresión a estadios más avanzados, e indicar cambios en el estilo de vida. Presentamos una serie de casos de nueve pacientes asintomáticos evaluados entre los meses de enero y agosto del año 2018: tres de ellos con criterios de síndrome metabólico e hiperglucemia en ayunas, uno con síndrome metabólico sin hiperglucemia, una con hiperglucemia en ayunas, dos con hiperglucemia en ayunas y resistencia a la insulina, y una con diabetes descubierta en el consultorio neurológico y laboratorio de neurofisiología clínica (Tabla 2). En todos ellos el examen clínico neuromuscular fue normal (sensibilidad utilizando el alfiler, el diapasón, el monofilamento de Semmes-Weinstein y la evaluación de los reflejos osteo-tendinosos). En todos se descartó la presencia de otras causas de neuropatía periférica (déficit de vitaminas B, ácido fólico, enfermedad tiroidea, exposición a metales pesados e historia familiar de neuropatía periférica). Ninguno de ellos tuvo evidencia de daño microvascular en otros órganos blanco. A todos se les realizó técnicas electrofisiológicas específicas para el diagnóstico de neuropatía temprana. Todos dieron su consentimiento informado.

Caso clínico 1

Varón de 51 años con criterios diagnósticos de síndrome metabólico (índice de masa corporal de 50, dislipemia e hipertensión arterial), hiperglucemia en ayunas (107 mg/dl en dos oportunidades en los dos últimos años) sin intolerancia a la glucosa. Se encontraba asintomático y el examen neurológico fue normal. El examen neurofisiológico demostró la presencia de una neuropatía sensitiva incipiente (razón sural/radial < 0.5) y una neuropatía cardíaca autonómica incipiente (una prueba anormal de las cuatro de variabilidad de la frecuencia cardíaca: razón 30/15).

TABLA 1.— Evaluación neurofisiológica para el diagnóstico de la neuropatía somática o autonómica

Técnicas electrofisiológicas estándar	Métodos diagnósticos neuropatía somática temprana	Métodos diagnósticos de neuropatía autonómica y de fibras finas temprana
Neuroconducción motora	Razón sural/radial	Respuestas simpáticas de la piel
Neuroconducción sensitiva	Ondas F	Período silente cutáneo
	Reflejo H	<i>Sudoscan</i>
		<i>Neuropad</i>
		QST (Pruebas de cuantificación sensitiva)
		Variabilidad del intervalo RR: Respiración tranquila, respiración profunda, maniobra de Valsalva, bipedestación (razón 30/15)

TABLA 2.– Resumen de datos de los pacientes analizados y resultados de pruebas diagnósticas efectuadas

Nº	Sexo	Edad	CSM	HA	IG	CAN	NST	NFF
1	M	51	Sí	Sí	No	Incip	s/r	-
2	M	70	Sí	Sí	No	No	s/r	-
3	M	56	Sí	Sí	No	Incip	s/r	-
4	F	67	Sí	No	No	Incip	s/r	Aδ/C
5	F	64	No	Sí	DBT	Incip	-	-
6	F	53	No	Sí	HOMA 3.6	Definido	OF	-
7	M	54	No	Sí	HOMA 14.9	Incip	s/r	-
8	M	68	No	Sí	Si	Incip	s/r	-
9	F	64	No	Sí	No	No	s/r	-

M: masculino; F: femenino; CSM: criterios diagnósticos de síndrome metabólico; HA: hiperglucemia en ayunas; IG intolerancia a la glucosa; CAN: neuropatía autonómica cardíaca; NST: neuropatía somática temprana; NFF: neuropatía de las fibras finas; DBT: diabetes; Incip: incipiente; s/r: razón sural/radial anormal, < 0.5; OF: alteración de las ondas F; Aδ/C: alteración de las fibras finas Aδ y C

Caso clínico 2

Varón de 70 años con criterios diagnósticos de síndrome metabólico (índice de masa corporal de 32; dislipemia con hipertrigliceridemia y aumento del colesterol LDL, hipertensión arterial) e hiperglucemia en ayunas (reiterados dosajes superiores a 100 mg/dl en los últimos dos años), sin intolerancia a la glucosa. Estaba asintomático y el examen neurológico fue normal. El examen neurofisiológico demostró una neuropatía sensitiva incipiente de las fibras gruesas (razón sural/radial < 0.5).

Caso clínico 3

Varón de 56 años con criterios diagnósticos de síndrome metabólico (índice de masa corporal de 31, dislipemia e hipertensión arterial) y reiterados registros de hiperglucemias en ayunas por encima de 100 mg/dl en los últimos 3 años, sin intolerancia a la glucosa. El examen neurológico fue normal y el paciente se encontraba asintomático. El examen neurofisiológico demostró una neuropatía sensitiva incipiente de las fibras gruesas (razón sural/radial < 0.5), además de una neuropatía cardíaca autonómica incipiente (alteración de la razón 30/15).

Caso clínico 4

Mujer de 67 años con criterios diagnósticos de síndrome metabólico (índice de masa corporal de 29, dislipemia e hipertensión arterial de tres años de evolución). Las glucemias fueron reiteradamente normales, sin intolerancia a la glucosa. El examen neurológico fue normal en una paciente asintomática. El examen neurofisiológico demostró la presencia de una neuropatía sensitiva incipiente de las fibras gruesas (razón sural/radial < 0.5), una disfunción subclínica de las fibras finas (períodos silentes cutáneos y respuestas simpáticas de la piel anormales) y una neuropatía cardíaca autonómica incipiente (alteración de la razón 30/15).

Caso clínico 5

Mujer de 64 años sin factores de riesgo de síndrome metabólico. Con diagnóstico de diabetes por reiterados registros de hiperglucemias en ayunas en los últimos dos años y con prueba de tolerancia a la glucosa positiva (glucemia de 210 mg/dl a las dos horas). El examen neurológico fue normal, y la paciente estaba asintomática. El examen neurofisiológico demostró una neuropatía sensitiva incipiente (razón sural/radial < 0.5) y una neuropatía cardíaca autonómica incipiente.

Caso clínico 6

Mujer de 53 años, con reiterados registros de hiperglucemia en ayunas en los últimos tres años y resistencia a la insulina (HOMA 3.6). El examen neurológico fue normal y la paciente estaba asintomática. El examen electrofisiológico demostró una neuropatía autonómica cardíaca establecida (dos pruebas anormales de las cuatro realizadas para la evaluación de la variabilidad del intervalo RR).

Caso clínico 7

Varón de 54 años, que no cumplía criterios para síndrome metabólico; con registros reiterados de hiperglucemias en ayunas en los últimos tres años y resistencia a la insulina (HOMA 14.9). El examen neurológico fue normal, y el paciente estaba asintomático. El examen neurofisiológico demostró la presencia de una neuropatía incipiente de las fibras gruesas (alteración de las ondas F en los miembros inferiores, sin signos clínicos ni electrofisiológicos de radiculopatías).

Caso clínico 8

Varón de 58 años sin criterios de síndrome metabólico, con reiterados registros de hiperglucemias en ayunas en los últimos 2 años; prueba de tolerancia a la glucosa alterada

con glucemia de 155 mg/dl a los 120 minutos. El examen neurológico fue normal, y el paciente estaba asintomático. El examen neurofisiológico demostró una neuropatía sensitiva incipiente de las fibras gruesas y una neuropatía autonómica cardíaca incipiente.

Caso clínico 9

Mujer de 64 años sin criterios de síndrome metabólico, con registros reiterados de hiperglucemias en ayunas en el último año. La prueba de tolerancia a la glucosa fue normal. La paciente estaba asintomática y el examen neurológico fue normal. El examen neurofisiológico demostró una neuropatía sensitiva incipiente de las fibras gruesas.

Discusión

En todos los pacientes evaluados se evidenció una neuropatía temprana, somática o autonómica, excepto en el caso 6 en el cual se evidenció una neuropatía autonómica establecida. Todos estuvieron asintomáticos y el examen neurológico fue normal: estadio 0 de la clasificación de Dyck¹⁰.

Según la recomendación clase B de la *American Diabetes Association*, todos los pacientes deberían ser evaluados para pesquisar la neuropatía diabética en el momento del diagnóstico de la DM2 y a los 5 años del diagnóstico de la DM1. A partir de allí, el examen debe realizarse una vez al año utilizando las pruebas con el alfiler, el diapason, el monofilamento de Semmes-Westein y el martillo de reflejos¹¹.

Sin embargo, en aquellos con DM2, la fisiopatología de la diabetes es absolutamente diferente a la de la DM1. El diagnóstico del comienzo de la enfermedad es más impreciso, se basa en un proceso lento y continuo precedido por la resistencia a la insulina antes de la alteración del metabolismo glucídico, y luego ante la falla de la célula beta, aparece intolerancia a la glucosa y finalmente, hiperglucemia en ayunas.

El daño nervioso empieza tempranamente, antes de la hiperglucemia manifiesta, inclusive en la etapa de intolerancia a la glucosa, sobre todo en las fibras finas⁹; en la resistencia a la insulina, independiente del síndrome metabólico (como lo evidenciado en los casos 6 y 7), debido a la atenuación de los efectos neurotróficos de la insulina que resulta en un daño mitocondrial¹². En el síndrome metabólico, independientemente de la hiperglucemia, la neuropatía se manifiesta debido a las consecuencias moleculares y celulares relacionadas con la inhibición del óxido nítrico, la disregulación vascular y la injuria oxidativa. Hay una conexión entre la obesidad, la adiposidad, la resistencia a la insulina y la patogénesis de la neuropatía periférica¹³.

La neuropatía autonómica cardíaca puede ocurrir muy tempranamente en el curso de la DM2. Las anomalías incipientes de la función autonómica pueden comenzar

antes del diagnóstico de la diabetes mellitus y de la resistencia a la insulina durante el inicio del síndrome metabólico⁹.

Para la evaluación de las fibras finas se pueden utilizar algunas técnicas: el período silente cutáneo se utiliza para el estudio de las fibras A-delta en la neuropatía periférica, y puede ser un método útil para la detección temprana de la neuropatía diabética de fibras finas⁵. En el caso 4 con síndrome metabólico sin hiperglucemia se evidenció una alteración de las fibras A-delta mediante esta técnica.

La medida de las respuestas simpáticas de la piel en que se evalúan las fibras autonómicas posganglionares tipo C amielínicas, es útil en el diagnóstico temprano de la neuropatía autonómica⁶. Estas fibras se pueden deteriorar antes de la alteración cardíaca vagal⁹. En el caso 4 con síndrome metabólico sin hiperglucemia, se evidenció una alteración de las fibras C amielínicas mediante esta técnica.

Para la evaluación de la inervación autonómica cardiovascular, la evaluación de los reflejos cardíacos es el estándar de oro. De ser posible, se deberían efectuar las cuatro pruebas de Ewing (dominio temporal) y las tres pruebas de análisis de bandas de frecuencia. Las pruebas de Ewing evalúan la variabilidad del intervalo RR del electrocardiograma en cuatro situaciones: la respiración tranquila, la respiración profunda, la maniobra de Valsalva y la bipedestación posterior a la posición de sentado¹⁴. Por medio del análisis de bandas de frecuencia, utilizando la transformación de Fourier, se obtiene un espectro con tres bandas de frecuencia (tres pruebas) principales: la banda de frecuencia muy baja, que depende del control simpático; la banda de baja frecuencia, que depende del control simpático y parasimpático; y la banda de alta frecuencia, que depende del control parasimpático¹⁵. Si dos de las siete pruebas son anormales o una de las cuatro pruebas de Ewing es anormal, la neuropatía autonómica cardíaca es incipiente. Si hay más pruebas anormales se establece la neuropatía autonómica cardíaca⁹. En nuestro laboratorio de neurofisiología evaluamos las pruebas de Ewing, dominios temporales. Todos los pacientes tuvieron una neuropatía cardíaca incipiente, excepto el caso 2 (cuyas pruebas resultaron normales), y el caso 6 que resultó tener una neuropatía autonómica cardíaca establecida, con dos de las cuatro pruebas de Ewing anormales. En esta enferma se diagnosticó una resistencia a la insulina con hiperglucemia en ayunas y ausencia de otros criterios de síndrome metabólico, se demostró la afectación bien temprana de las fibras autonómicas en la disregulación del metabolismo de la glucosa.

Todos excepto el caso 6, tuvieron signos de neuropatía somática incipiente de las fibras gruesas. En cinco de ellos se evidenció una neuropatía sensitiva incipiente dada la relación sural/radial menor de 0.5; y en el caso 7 se demostró el daño incipiente mediante la alteración de las ondas F.

Es de suma importancia poder diagnosticar la neuropatía somática y autonómica temprana debido a que una vez que la neuropatía está establecida es difícil de revertir. Además del tratamiento intensivo en los pacientes con DM1 o el tratamiento estándar en aquellos con DM2³, la base del tratamiento es el cambio de los estándares de vida. La mejoría de la dieta, el descenso del peso y la indicación del ejercicio físico, además de la utilización de estrategias para reducir la conducta sedentaria, demostraron que provocan una mejoría en los parámetros del síndrome metabólico y de la hiperglucemia, además de la reversión de la injuria nerviosa preclínica¹⁶ y de la función del sistema nervioso autónomo¹⁷.

Bibliografía

1. Duarte JM. Early diabetic neuropathy: A Diagnostic Challenge. *EC Neurology* 2017; 5.6: 204-6.
2. Shin JB, Seone YJ, Lee HJ, Kim SH, Suk H, Lee YJ. The usefulness of minimal F-wave latency and sural/radial amplitude ratio in diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013; 36: 3187-94.
3. Marya RK, Chandran AP, Maini BK, Gupta RR. Role of H-reflex latency studies in the diagnosis of subclinical diabetic neuropathy. *Ind J Physiol Pharmac* 1986; 30: 133-8.
4. Pozzessere G, Rossi P, Gabriele A, et al. Early detection of small fiber neuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2000; 25: 2355-7.
5. Koytac PK, Isak B, Borucu D, Uluk K. Assessment of symptomatic diabetic patients with normal conduction studies: utility of cutaneous silent period and autonomic tests. *Muscle Nerve* 2011; 43: 317-23.
6. Braune HJ, Horter C. Sympathetic skin responses in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. *J Neurol Sci* 1996; 138: 120-4.
7. Shimada H, Kihara M, Kosaka S, et al. Comparison of SSR and QSART in early diabetic neuropathy- the value of length dependent pattern in QSART. *Auton Neurosci* 2001; 92: 72-5.
8. Rolim LC, Sa JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90: e24-31.
9. Duarte JM. Early diabetic neuropathy. *Sci J Neurol Neurosurg* 2017; 3: 52-8.
10. Dyck PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; 11: 21-32.
11. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care- Standards of care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S105-18.
12. Han L, Ji L, Chang J, et al. Peripheral neuropathy is associated with insulin resistance independent of metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 3: 7-14.
13. Smith AG, Rose K, Singleton R. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci* 2008; 273: 25-8.
14. Baron R, Ewing DJ. Heart Rate Variability. En: Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology International Federation of Clinical Neurophysiology, 1999. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Suppl)* 1999; 52: 1-304.
15. Rolim LC, de Souza JST and Dib SA. Tests for early diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy: critical analysis and relevance. *Front Endocrinol* 2013; 4: 173. doi: 10.3389/fendo.2013.00173.
16. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 1294-9.
17. Khang SJ, Ko KJ, Baek UH. Effect of 12 weeks combined aerobic and resistance exercise on heart-rate variability in type-2 diabetes mellitus patients. *J Phys Ther Sci* 2016; 28: 2088-93.