

Cambios histopatológicos en el sistema nervioso autónomo en pacientes con diabetes mellitus: una revisión bibliográfica

Histopathological changes in the autonomic nervous system in patients with diabetes mellitus: a literature review

Gabriella Rocha Barros¹
Amanda Vitoria Oliveira Cruz²
Kayra Francine Kupske³
Cleuza Maria de Lima⁴
Thaline Lima Manhães⁵
Thomas Andrade Moreira⁶
Nicolle Naara Antunes da Silva⁷
Anne Karoline de Freitas Teles⁸

Resumen

La neuropatía autonómica diabética constituye una complicación frecuente y compleja de la diabetes mellitus, caracterizada por alteraciones estructurales y funcionales del sistema nervioso autónomo. El presente estudio tiene como objetivo analizar los cambios histopatológicos del sistema nervioso autónomo en pacientes con diabetes mellitus y su relación con los mecanismos fisiopatológicos y las manifestaciones clínicas. Se realizó una revisión bibliográfica de carácter descriptivo y analítico, basada en la selección de 26 artículos científicos publicados entre 2021 y 2026, obtenidos de bases de datos indexadas. Los resultados evidencian que la hiperglucemia crónica desencadena una serie de procesos metabólicos, inflamatorios y vasculares que conducen al daño neuronal progresivo, incluyendo estrés oxidativo, disfunción microvascular, lesión de células de Schwann y degeneración axonal. Desde el punto de vista histopatológico, se observa una reducción significativa de fibras nerviosas de pequeño calibre, desmielinización segmentaria y pérdida de la integridad estructural del tejido nervioso. Asimismo, se identifica que las manifestaciones clínicas autonómicas reflejan el compromiso multisistémico derivado de este daño estructural. Se concluye que la neuropatía autonómica diabética presenta una base anatomopatológica definida y multifactorial, cuya comprensión requiere un enfoque integrado entre los aspectos estructurales, funcionales y clínicos, lo que resulta fundamental para mejorar el diagnóstico precoz y el manejo de esta complicación.

¹ Discente del Curso Superior de Medicina de la Universidad Central del Paraguay *Campus* Ciudad del Este e-mail: med.gabriellarochabarros@gmail.com

² Discente del Curso Superior de Medicina de la Universidad Central del Paraguay *Campus* Ciudad del Este e-mail: amanddavittoria@gmail.com

³ Discente del Curso Superior de Medicina de la Universidad Central del Paraguay *Campus* Ciudad del Este e-mail: Kayrakupske@gmail.com

⁴ Discente del Curso Superior de Medicina de la Universidad Central del Paraguay *Campus* Ciudad del Este e-mail: cleuza.1966.lima@gmail.com

⁵ Discente del Curso Superior de Medicina de la Universidad Central del Paraguay *Campus* Ciudad del Este e-mail: thaline28lima@gmail.com

⁶ Discente del Curso Superior de Medicina de la Universidad Central del Paraguay *Campus* Ciudad del Este e-mail: thimasandra9@gmail.com

⁷ Discente del Curso Superior de Medicina de la Universidad Central del Paraguay *Campus* Ciudad del Este e-mail: Nicollenaara26@gmail.com

⁸ Discente del Curso Superior de Medicina de la Universidad Central del Paraguay *Campus* Ciudad del Este e-mail: annekf857@gmail.com

Palabras clave: neuropatía diabética. sistema nervioso autónomo. histopatología. diabetes mellitus. degeneración axonal.

Abstract

Diabetic autonomic neuropathy is a frequent and complex complication of diabetes mellitus, characterized by structural and functional alterations of the autonomic nervous system. This study aims to analyze the histopathological changes of the autonomic nervous system in patients with diabetes mellitus and their relationship with pathophysiological mechanisms and clinical manifestations. A descriptive and analytical literature review was conducted based on the selection of 26 scientific articles published between 2021 and 2026, obtained from indexed databases. The results indicate that chronic hyperglycemia triggers metabolic, inflammatory, and vascular processes that lead to progressive neuronal damage, including oxidative stress, microvascular dysfunction, Schwann cell injury, and axonal degeneration. From a histopathological perspective, a significant reduction in small nerve fiber density, segmental demyelination, and structural loss of neural tissue are observed. Furthermore, clinical autonomic manifestations reflect the multisystem involvement resulting from this structural damage. It is concluded that diabetic autonomic neuropathy has a well-defined and multifactorial anatomical basis, whose understanding requires an integrated approach combining structural, functional, and clinical aspects, which is essential for improving early diagnosis and management of this complication.

Keywords: diabetic neuropathy. autonomic nervous system. histopathology. diabetes mellitus. axonal degeneration.

1 INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus se configura, en la actualidad, como una de las principales enfermedades crónicas no transmisibles a nivel mundial, debido a su elevada prevalencia y a la progresión de complicaciones que afectan múltiples sistemas orgánicos. En este contexto, la neuropatía diabética se destaca como una de las complicaciones más frecuentes y clínicamente relevantes, comprometiendo tanto el sistema nervioso periférico como el sistema nervioso autónomo (DILLON, ANG & POP-BUSUI, 2024; PATEL, HORAK & TIRYAKI, 2021). Asimismo, su impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y en los sistemas de salud refuerza la necesidad de una comprensión más profunda de sus mecanismos subyacentes.

En particular, la neuropatía autonómica diabética constituye una entidad compleja y frecuentemente subdiagnosticada, caracterizada por la disfunción de diversos órganos y sistemas, incluyendo el cardiovascular, gastrointestinal, urogenital y sudomotor. En este sentido, se ha demostrado que esta condición se asocia con un aumento significativo de la morbimortalidad, especialmente en lo que respecta al riesgo cardiovascular (KEMPLER & KÖREI, 2024; GOGAN et al., 2025). Además, su evolución suele ser progresiva y silenciosa, lo que dificulta su detección en etapas tempranas y limita la implementación de estrategias terapéuticas oportunas (STIRBAN, 2024; POP-BUSUI, 2023).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la neuropatía autonómica diabética resulta de la interacción de múltiples mecanismos metabólicos y vasculares. En efecto, la hiperglucemia crónica desencadena una serie de alteraciones bioquímicas, tales como el aumento del estrés oxidativo, la activación de procesos inflamatorios y la disfunción celular, los cuales contribuyen al daño neuronal progresivo (LIN et al., 2023; BAUM et al., 2021). De manera concomitante, la alteración de la microvasculatura endoneural favorece un estado de isquemia crónica, lo que agrava la degeneración axonal y compromete la integridad funcional del sistema nervioso autónomo (ZHU et al., 2023; STRAND et al., 2024).

En relación con los aspectos anatomopatológicos, diversos estudios han descrito cambios estructurales significativos, entre los que se incluyen la pérdida de fibras nerviosas de pequeño calibre, la reducción de la densidad de fibras intraepidérmicas, la desmielinización segmentaria y la degeneración axonal (SHARMA, VAS & RAYMAN, 2021; RAICHER et al., 2022). Asimismo, el daño de las células de Schwann y las alteraciones en los mecanismos de regulación de la muerte celular contribuyen de manera directa a la progresión de la neuropatía diabética (WU et al., 2024). Por otra parte, herramientas diagnósticas como la microscopía confocal corneal han permitido identificar biomarcadores estructurales relevantes, facilitando una mejor evaluación de la afectación nerviosa en pacientes con diabetes (COSMO et al., 2022).

No obstante, a pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos y estructurales, persisten importantes limitaciones en la correlación entre los hallazgos histopatológicos y las manifestaciones clínicas de la neuropatía autonómica diabética. En particular, la heterogeneidad clínica, así como la dificultad para detectar alteraciones en fases iniciales, continúan representando un desafío significativo para el diagnóstico y manejo de esta complicación (AL-KHAFAJI & OTTI, 2025; RAJPUT et al., 2026). En consecuencia, se evidencia la necesidad de integrar de manera más precisa los hallazgos anatomopatológicos con la presentación clínica, con el fin de optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico.

En virtud de lo expuesto, y considerando la relevancia clínica y científica de esta problemática, el presente estudio tiene como objetivo analizar los cambios histopatológicos del sistema nervioso autónomo en pacientes con diabetes mellitus, así como su relación con los mecanismos fisiopatológicos implicados en la neuropatía autonómica diabética y sus manifestaciones clínicas, a partir de una revisión de la literatura científica reciente.

2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA O REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1 Complejidad y heterogeneidad de la neuropatía diabética

La neuropatía diabética debe ser comprendida como un grupo heterogéneo de trastornos que afectan diferentes componentes del sistema nervioso, con variabilidad en su presentación clínica, progresión y mecanismos fisiopatológicos. En este sentido, estudios recientes han señalado que la clasificación tradicional, basada únicamente en la distribución anatómica, resulta insuficiente para explicar la complejidad de esta condición, siendo necesario integrar aspectos moleculares, estructurales y funcionales (DILLON, ANG & POP-BUSUI, 2024; YANG et al., 2025).

Además, la literatura destaca que la coexistencia de múltiples formas de neuropatía en un mismo individuo es frecuente, lo que dificulta tanto su diagnóstico como su abordaje terapéutico. Esta superposición clínica sugiere la participación de mecanismos patogénicos compartidos, pero también la existencia de factores moduladores específicos que determinan la expresión fenotípica de la enfermedad (PATEL, HORAK & TIRYAKI, 2021; RAJPUT et al., 2026).

2.2 Bases estructurales y funcionales de la neuropatía autonómica diabética

La neuropatía autonómica diabética implica una alteración progresiva de las fibras nerviosas responsables de la regulación de funciones involuntarias, lo que conlleva un deterioro funcional multisistémico. A diferencia de la neuropatía somática, el compromiso autonómico afecta predominantemente fibras de pequeño calibre, tanto mielinizadas como amielínicas, lo que explica su detección tardía mediante métodos convencionales (POP-BUSUI, 2023; STIRBAN, 2024).

Desde el punto de vista funcional, el daño autonómico se traduce en una pérdida del equilibrio entre los sistemas simpático y parasimpático. En particular, la disfunción vagal temprana ha sido descrita como uno de los primeros hallazgos, especialmente en la neuropatía autonómica cardiovascular, contribuyendo a la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (KEMPLER & KÖREI, 2024; GOGAN et al., 2025). De manera complementaria, el compromiso de las fibras simpáticas se asocia con alteraciones en la regulación vascular, la sudoración y la motilidad gastrointestinal (AKBAR et al., 2023; HOSSEINI-MARNANI et al., 2025).

Por lo tanto, la progresión del daño autonómico refleja no solo una pérdida estructural, sino también una desregulación funcional compleja que impacta directamente en la homeostasis del organismo.

2.3 Mecanismos moleculares y celulares del daño neuronal

En el contexto de la diabetes mellitus, el daño neuronal se desarrolla a partir de una interacción compleja de mecanismos metabólicos, inflamatorios y vasculares. En primer lugar, la hiperglucemia crónica induce un aumento significativo del estrés oxidativo, favoreciendo la producción de especies reactivas de oxígeno que alteran la función mitocondrial y promueven la apoptosis neuronal (LIN et al., 2023).

Asimismo, los procesos inflamatorios desempeñan un papel fundamental, ya que la activación de citocinas proinflamatorias contribuye a la disfunción neuronal y a la progresión del daño estructural (BAUM et al., 2021). En paralelo, se ha demostrado que las alteraciones en las células de Schwann afectan la mielinización y la capacidad de regeneración nerviosa, lo que agrava el deterioro funcional (WU et al., 2024).

Por otra parte, los mecanismos de degeneración axonal constituyen un elemento central en la fisiopatología de la neuropatía diabética. En este sentido, la activación de vías de degeneración programada del axón conduce a la pérdida progresiva de la conectividad neuronal, fenómeno que ha sido ampliamente documentado en modelos experimentales (CAO & YANG, 2024). De este modo, la interacción de estos procesos explica la naturaleza progresiva y multifactorial de la enfermedad.

2.4 Alteraciones histopatológicas del sistema nervioso autónomo

Desde una perspectiva anatomopatológica, los cambios observados en la neuropatía autonómica diabética reflejan un daño estructural progresivo que afecta principalmente las fibras nerviosas de pequeño calibre. Entre los hallazgos más consistentes, se destaca la reducción de la densidad de fibras intraepidérmicas, considerada un marcador sensible de neuropatía de fibras pequeñas (SHARMA, VAS & RAYMAN, 2021).

Además, estudios basados en biopsia cutánea han evidenciado la presencia de degeneración axonal, desmielinización segmentaria y pérdida de fibras nerviosas, lo que confirma la existencia de un compromiso estructural significativo (RAICHER et al., 2022). Asimismo, el daño de las células de Schwann y la alteración de los mecanismos de reparación contribuyen a la progresión de estas alteraciones histológicas (WU et al., 2024).

En los últimos años, la microscopía confocal corneal ha emergido como una herramienta relevante para la evaluación de la neuropatía, permitiendo la visualización directa de las fibras nerviosas corneales. Esta técnica ha demostrado ser útil no solo para el

diagnóstico precoz, sino también para el seguimiento de la progresión de la enfermedad (COSMO et al., 2022).

En conjunto, estos hallazgos evidencian que la neuropatía autonómica diabética no es únicamente un trastorno funcional, sino que presenta una base estructural claramente definida.

2.5 Limitaciones diagnósticas y desafíos en la correlación clínico-patológica

A pesar de los avances en la caracterización estructural y funcional de la neuropatía autonómica diabética, persisten importantes desafíos en su diagnóstico y en la correlación entre los hallazgos histopatológicos y las manifestaciones clínicas. En particular, la detección temprana continúa siendo limitada, debido a la baja sensibilidad de algunos métodos diagnósticos tradicionales (AL-KHAFAJI & OTTI, 2025).

Asimismo, la variabilidad en la expresión clínica, asociada a factores individuales y a la coexistencia de diferentes tipos de neuropatía, dificulta la interpretación de los hallazgos estructurales (LIMA DE PAULA et al., 2024). En este contexto, el uso de herramientas electrodiagnósticas especializadas ha sido propuesto como una estrategia para mejorar la evaluación funcional del sistema nervioso autónomo (CHESHIRE et al., 2021).

En consecuencia, la literatura actual pone de manifiesto la necesidad de desarrollar enfoques integrados que permitan correlacionar de manera más precisa los cambios histopatológicos con las manifestaciones clínicas, lo que representa un desafío clave para futuras investigaciones.

3 METODOLOGÍA

El presente estudio se caracteriza como una investigación de tipo revisión bibliográfica de carácter descriptivo y analítico, orientada a la recopilación, análisis e integración de evidencias científicas relacionadas con los cambios histopatológicos del sistema nervioso autónomo en pacientes con diabetes mellitus.

Para el desarrollo de la investigación, se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura científica en bases de datos reconocidas a nivel internacional, incluyendo PubMed, ScienceDirect, Nature y otras plataformas de acceso a artículos indexados. En este sentido, se priorizaron publicaciones recientes, con el fin de garantizar la actualización del contenido y la inclusión de avances relevantes en el área de estudio.

Asimismo, se establecieron criterios de inclusión claramente definidos. Se seleccionaron artículos científicos publicados entre los años 2021 y 2026, disponibles en texto completo, que abordaran de manera directa o indirecta la neuropatía diabética, con énfasis en la neuropatía autonómica y sus aspectos fisiopatológicos, clínicos y, principalmente,

anatomopatológicos. Además, se incluyeron estudios de revisión, revisiones sistemáticas, artículos originales y documentos de consenso que contribuyeran a la comprensión integral del tema (DILLON, ANG & POP-BUSUI, 2024; RAJPUT et al., 2026).

Por otra parte, se definieron como criterios de exclusión aquellos estudios que no presentaban relación directa con la temática propuesta, publicaciones duplicadas, artículos con acceso restringido al texto completo y trabajos que no contaban con rigor científico adecuado o que no pertenecían a fuentes indexadas. De esta manera, se buscó asegurar la calidad y relevancia de la información analizada.

En relación con el proceso de selección, inicialmente se realizó una lectura exploratoria de títulos y resúmenes, con el objetivo de identificar estudios potencialmente relevantes. Posteriormente, se llevó a cabo una lectura completa de los artículos seleccionados, lo que permitió una evaluación más detallada de su pertinencia y calidad metodológica. Como resultado de este proceso, se incluyeron un total de 26 artículos científicos, los cuales constituyen la base teórica del presente estudio.

En cuanto a los instrumentos de recolección de datos, se utilizó una matriz de análisis bibliográfico elaborada por los autores, en la cual se registraron variables relevantes tales como autores, año de publicación, tipo de estudio, objetivos, principales hallazgos y conclusiones. Esta sistematización permitió organizar la información de manera estructurada y facilitar su posterior análisis comparativo.

Finalmente, el análisis de los datos se realizó mediante una síntesis cualitativa de la información, enfocada en la identificación de patrones, convergencias y divergencias entre los estudios seleccionados. En este sentido, se priorizó la integración de los hallazgos relacionados con los mecanismos fisiopatológicos, los cambios histopatológicos y su correlación con las manifestaciones clínicas de la neuropatía autonómica diabética, permitiendo así una comprensión más profunda y articulada del fenómeno estudiado.

4 RESULTADOS Y DISCUSIONES O ANÁLISIS DE LOS DATOS

4.1 Síntesis general de la evidencia analizada

El análisis de los 26 estudios incluidos permitió identificar que la neuropatía autonómica diabética debe ser entendida como una complicación neurodegenerativa de origen multifactorial, en la que convergen alteraciones metabólicas, vasculares, inflamatorias y estructurales. Aunque los artículos revisados difieren en enfoque, diseño y profundidad analítica, existe convergencia en un punto fundamental: la disfunción autonómica en la diabetes mellitus no constituye un evento aislado ni exclusivamente funcional, sino la

expresión clínica de un proceso progresivo de lesión tisular que compromete fibras nerviosas, células de sostén, microvasculatura y mecanismos de reparación neural (DILLON, ANG & POP-BUSUI, 2024; STRAND et al., 2024; YANG et al., 2025).

Desde el punto de vista temático, se observó un predominio de estudios centrados en fisiopatología general, mecanismos moleculares y herramientas diagnósticas. En cambio, los trabajos específicamente enfocados en la correlación entre histopatología y neuropatía autonómica fueron relativamente menos numerosos. Este hallazgo no es menor, ya que revela una brecha importante en la literatura: aunque existe amplio conocimiento sobre neuropatía diabética en términos clínicos y metabólicos, todavía resulta limitada la integración sistemática entre daño estructural y expresión autonómica multisistémica (RAJPUT et al., 2026; POP-BUSUI, 2023).

En consecuencia, la literatura actual ofrece bases sólidas para afirmar que la neuropatía autonómica diabética posee fundamento anatomopatológico real y medible; sin embargo, aún persisten limitaciones para traducir de forma consistente estos hallazgos estructurales en modelos diagnósticos y terapéuticos más precisos.

4.2 Secuencia fisiopatológica del daño neural en la diabetes mellitus

A partir de los estudios analizados, fue posible reconstruir una secuencia fisiopatológica relativamente consistente para explicar el desarrollo del daño neural en la diabetes. En primer lugar, la hiperglucemia crónica actúa como estímulo metabólico central, desencadenando un ambiente bioquímico desfavorable para la homeostasis neuronal. En este contexto, el exceso de glucosa intracelular favorece la activación de vías patológicas que alteran el metabolismo energético, incrementan la producción de especies reactivas de oxígeno y comprometen el equilibrio redox celular (HASHIM et al., 2024; LIN et al., 2023; STRAND et al., 2024).

Como consecuencia de este desbalance, se produce daño oxidativo sobre proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Este fenómeno no solo perjudica directamente la viabilidad neuronal, sino que también interfiere con la función mitocondrial. La mitocondria, al perder eficiencia bioenergética, reduce la producción adecuada de ATP, lo que afecta procesos esenciales como el transporte axonal, la excitabilidad de membrana y los mecanismos de reparación tisular. De este modo, el daño metabólico inicial deja de ser un fenómeno meramente bioquímico y pasa a traducirse en deterioro estructural progresivo (LIN et al., 2023; ZHU et al., 2023).

A ello se suma la activación de mediadores inflamatorios. Diversos estudios incluidos en la revisión indican que la diabetes favorece un estado inflamatorio persistente de baja

intensidad, con liberación de citocinas proinflamatorias y activación de vías intracelulares relacionadas con lesión neural. Este componente inflamatorio no debe interpretarse como un fenómeno accesorio, sino como un amplificador del daño metabólico, ya que intensifica la disfunción celular y favorece la progresión de la lesión axonal y glial (BAUM et al., 2021).

Paralelamente, la microvasculatura endoneural también resulta comprometida. La alteración del flujo sanguíneo en los vasos que nutren el nervio genera hipoperfusión, isquemia crónica y reducción del aporte de oxígeno y nutrientes. Este componente vascular es especialmente relevante porque explica por qué el daño neural en la diabetes no depende únicamente de la toxicidad metabólica, sino también de un fracaso progresivo del soporte trófico local. Por consiguiente, el nervio diabético se encuentra expuesto simultáneamente a agresión metabólica interna y a insuficiencia vascular externa, circunstancia que acelera el deterioro funcional y estructural (ZHU et al., 2023; KEMPLER & KÖREI, 2024).

4.3 Degeneración axonal y compromiso de las células de Schwann

Uno de los hallazgos más relevantes de la literatura revisada fue la centralidad de la degeneración axonal en la progresión de la neuropatía diabética. En términos patológicos, el axón no se deteriora de forma abrupta, sino mediante una secuencia progresiva de disfunción, pérdida de transporte intracelular, alteración del citoesqueleto y, finalmente, fragmentación estructural. Esta secuencia compromete la conducción nerviosa y reduce la capacidad de las fibras para mantener una comunicación eficaz con los órganos efectores (CAO & YANG, 2024).

Este punto adquiere especial importancia en la neuropatía autonómica, porque muchas de las fibras involucradas son de pequeño calibre y, por tanto, más vulnerables a alteraciones metabólicas y vasculares sostenidas. La pérdida gradual de estas fibras repercute de forma directa sobre la modulación del tono vascular, la frecuencia cardíaca, la motilidad gastrointestinal, la sudoración y otras funciones viscerales automáticas. En otras palabras, la clínica autonómica puede interpretarse como la consecuencia funcional de una red neural que pierde progresivamente densidad, integridad y capacidad de respuesta.

No menos importante es el papel de las células de Schwann. Los estudios revisados muestran que estas células participan activamente en la fisiopatología de la neuropatía diabética, no solo por su función en la mielinización, sino también por su participación en el soporte metabólico, trófico y regenerativo del nervio. Cuando la célula de Schwann se encuentra sometida a estrés oxidativo, inflamación y disfunción metabólica, disminuye su capacidad para sostener la arquitectura neural y para promover procesos de remielinización y

reparación. Por ello, el daño de estas células amplifica el deterioro axonal y contribuye a que la lesión nerviosa se torne persistente o irreversible (WU et al., 2024).

Este hallazgo es particularmente valioso desde la perspectiva anatomopatológica, ya que permite comprender que el daño neural diabético no afecta exclusivamente a la neurona. Antes bien, compromete toda la unidad neuroglial y vascular, lo que explica la complejidad de la enfermedad y la dificultad para revertirla una vez instaurada.

4.4 Cambios histopatológicos y su relevancia en la neuropatía autonómica

Los estudios enfocados en histopatología permitieron identificar hallazgos estructurales consistentes que respaldan la existencia de una base morfológica para la neuropatía diabética. Entre ellos, destaca la reducción de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas, la cual ha sido ampliamente utilizada como marcador de neuropatía de fibras pequeñas. Este hallazgo reviste gran importancia porque las fibras pequeñas desempeñan un papel fundamental tanto en la sensibilidad como en la función autonómica (SHARMA, VAS & RAYMAN, 2021; RAICHER et al., 2022).

La disminución de dichas fibras sugiere que el daño autonómico puede comenzar en estadios tempranos, incluso antes de que la afectación sea claramente detectable por métodos convencionales. Esto contribuye a explicar por qué muchos pacientes presentan manifestaciones sutiles o subclínicas durante largos períodos. Desde esta perspectiva, la biopsia cutánea adquiere un valor singular, ya que permite objetivar la pérdida de fibras y ofrece un correlato estructural del daño que, de otro modo, podría pasar inadvertido (RAICHER et al., 2022).

Además de la pérdida de fibras, la literatura revisada describe degeneración axonal y alteraciones de la mielina. Aunque la neuropatía diabética clásica se ha asociado con un patrón axonal predominante, los hallazgos indican que el compromiso de la mielina y de los mecanismos de mantenimiento glial también participa en la evolución del cuadro. Este aspecto es relevante porque amplía la comprensión tradicional del problema: no se trata únicamente de una neuropatía metabólica difusa, sino de una lesión tisular compleja con correlato microscópico identificable.

La microscopía confocal corneal emerge, en este escenario, como una herramienta particularmente prometedora. Su utilidad radica en ofrecer una evaluación no invasiva de fibras nerviosas pequeñas, permitiendo detectar cambios estructurales precoces y monitorear su evolución. Aunque no sustituye por completo otros métodos histopatológicos, su incorporación a la práctica investigativa y clínica representa un avance importante en la aproximación al daño neural diabético (COSMO et al., 2022).

4.5 Expresión clínica del daño autonómico: del hallazgo estructural al compromiso multisistémico

La discusión de los resultados evidencia que la neuropatía autonómica diabética posee una manifestación clínica amplia, pero no homogénea. Esta heterogeneidad puede explicarse, al menos en parte, por la distribución variable del daño neural, por la distinta susceptibilidad de los órganos efectores y por la coexistencia de mecanismos compensatorios en etapas iniciales. Por ello, la ausencia de síntomas evidentes no excluye la existencia de lesión estructural significativa.

En el ámbito cardiovascular, la literatura revisada coincide en señalar que la neuropatía autonómica se asocia con disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, hipotensión ortostática, alteración de la respuesta al ejercicio y peor pronóstico global. La relevancia de estos hallazgos radica en que el compromiso cardíaco no solo representa una manifestación clínica más, sino una de las expresiones de mayor impacto pronóstico dentro del espectro autonómico diabético (KEMPLER & KÖREI, 2024; GOGAN et al., 2025; WANG & ZHANG, 2026).

En el plano gastrointestinal, la afectación autonómica puede alterar la motilidad digestiva, generando cuadros como gastroparesia, retraso del vaciamiento gástrico y sintomatología dispéptica. Lo importante, desde una perspectiva interpretativa, es que estas alteraciones no deben ser entendidas como manifestaciones aisladas del tracto digestivo, sino como consecuencia de la disfunción de redes neurales viscerales comprometidas por el proceso neuropático diabético (HOSSEINI-MARNANI et al., 2025).

De forma semejante, la disfunción sudomotora expresa afectación del control autonómico periférico sobre glándulas sudoríparas y regulación térmica. Aunque a veces se considera una manifestación secundaria, su presencia posee relevancia diagnóstica, especialmente cuando se integra con otros hallazgos funcionales y estructurales (AKBAR et al., 2023). En este punto, la literatura sugiere que la clínica autonómica debe interpretarse de manera sindrómica e integrada, no fragmentada por sistemas.

4.6 Correlación clínico-patológica: avances, contradicciones y vacíos

Uno de los aspectos más importantes derivados del análisis fue la constatación de que la correlación entre daño histopatológico y manifestación clínica no siempre es lineal. Algunos estudios sugieren que pueden existir alteraciones estructurales significativas en pacientes con síntomas discretos o incluso ausentes, mientras que otros pacientes desarrollan clínica manifiesta en fases donde los métodos estructurales todavía no capturan plenamente la magnitud del daño. Esta aparente discordancia puede deberse a diferencias metodológicas, a

la sensibilidad de los instrumentos diagnósticos o a la existencia de mecanismos compensatorios funcionales (AL-KHAFAJI & OTTI, 2025; CHESHIRE et al., 2021).

Asimismo, la asociación entre neuropatía periférica somática y neuropatía autonómica aporta una pista importante sobre la progresión sistémica del daño neural diabético. La revisión sistemática de Lima de Paula et al. (2024) refuerza la idea de que el compromiso periférico y el autonómico no deben analizarse como fenómenos completamente independientes. Antes bien, podrían representar diferentes expresiones de un mismo continuum fisiopatológico, moduladas por susceptibilidad tisular, duración de la diabetes, control glucémico y comorbilidades.

Sin embargo, pese a estos avances, sigue faltando una estandarización robusta de criterios para vincular de forma objetiva los hallazgos histológicos, las pruebas funcionales y los síntomas clínicos. Esta limitación repercute negativamente en la capacidad de establecer algoritmos diagnósticos tempranos y de seleccionar biomarcadores con mayor valor predictivo.

4.7 Implicaciones científicas y clínicas de los hallazgos

Los resultados analizados permiten sostener que el estudio de la neuropatía autonómica diabética desde una perspectiva anatomopatológica no solo es pertinente, sino necesario. En términos científicos, este enfoque permite superar una visión puramente funcional o sintomática de la enfermedad y reafirma que la disfunción autonómica posee un sustrato estructural demostrable. En términos clínicos, ello abre la posibilidad de avanzar hacia modelos diagnósticos más integrados, combinando evaluación funcional, biomarcadores estructurales y análisis de riesgo clínico.

Por otra parte, la literatura revisada sugiere que el mayor conocimiento de los mecanismos implicados podría favorecer el desarrollo de estrategias terapéuticas más dirigidas. Aunque gran parte del tratamiento actual continúa centrado en control glucémico, manejo sintomático y prevención de progresión, la identificación de blancos relacionados con estrés oxidativo, inflamación, daño glial y degeneración axonal podría ampliar el horizonte terapéutico futuro (HASHIM et al., 2024; YANG et al., 2025).

No obstante, todavía persisten limitaciones importantes. La heterogeneidad metodológica de los estudios, el predominio de revisiones sobre investigaciones histopatológicas directas y la insuficiente integración entre clínica y morfología indican que el campo aún requiere estudios más específicos, comparativos y longitudinales. En consecuencia, la evidencia actual permite fundamentar sólidamente la relevancia del problema, pero también confirma que su comprensión está lejos de ser definitiva.

4.8 Consideraciones de la discusión

A la luz de los estudios revisados, la neuropatía autonómica diabética debe interpretarse como una complicación estructuralmente sustentada, clínicamente heterogénea y fisiopatológicamente compleja. La secuencia que vincula hiperglucemia crónica, estrés oxidativo, inflamación, disfunción microvascular, lesión de células de Schwann, degeneración axonal y pérdida de fibras pequeñas ofrece un marco coherente para comprender la evolución del daño neural en la diabetes mellitus. Sin embargo, la traducción de este conocimiento al diagnóstico precoz y al manejo clínico todavía enfrenta obstáculos metodológicos y conceptuales.

Por ello, la principal contribución de la evidencia analizada radica en demostrar que la comprensión de la neuropatía autonómica diabética exige una lectura integrada entre fisiopatología, histopatología y clínica. Solo a partir de esta articulación será posible avanzar hacia una identificación más temprana del daño, una mejor estratificación de riesgo y, potencialmente, intervenciones terapéuticas más eficaces.

Con el propósito de profundizar el análisis de los estudios incluidos, se elaboró la Tabla 1, en la cual se describen de manera detallada las características metodológicas, el enfoque temático y las principales contribuciones de cada uno de los artículos seleccionados.

Tabla 1. Caracterización detallada de los estudios incluidos

Autor(es)	Año	Tipo de estudio	Enfoque	Contribución principal
Dillon et al.	2024	Revisión	Diagnóstico/Tratamiento	Actualiza estrategias diagnósticas y terapéuticas
Kempler & Körei	2024	Revisión	Autonómica cardiovascular	Importancia clínica y pronóstico
Stirban	2024	Revisión	Autonómica	Síntesis clínica y fisiopatológica
Gogan et al.	2025	Revisión narrativa	Cardíaca	Relación fisiopatología-clínica
Hashim et al.	2024	Revisión	Molecular	Vías metabólicas y fitoactivos

Rajput et al.	2026	Revisión sistemática	Diagnóstico	Panorama clínico actual
Husain	2024	Estudio mecanístico	Dolor	Mecanismos de alodinia
Pop-Busui	2023	Revisión	Autonómica	Conceptos generales
Tannus & Cobas	2025	Revisión	Clínica	Manifestaciones clínicas
Strand et al.	2024	Revisión	Fisiopatología	Bases del daño neuronal
Lima de Paula et al.	2024	Revisión sistemática	Asociación clínica	Relación periférica-autonómica
Wang & Zhang	2026	Revisión	Cardíaca	Avances recientes
Yang et al.	2025	Revisión	Avances	Perspectivas futuras
Al-Khafaji & Otti	2025	Revisión	Diagnóstico	Métodos actuales
Wu et al.	2024	Experimental/ Revisión	Schwann	Muerte celular
Raicher et al.	2022	Revisión técnica	Biopsia	Evaluación fibras pequeñas
Sharma et al.	2021	Revisión	Fibras pequeñas	Importancia diagnóstica
Patel et al.	2021	Revisión	General	Panorama global
Zhu et al.	2023	Revisión	Fisiopatología	Mecanismos patogénicos
Cosmo et al.	2022	Revisión	Diagnóstico	Microscopía corneal
Lin et al.	2023	Revisión	Estrés oxidativo	Mecanismos moleculares
Baum et al.	2021	Revisión	Inflamación	Rol inflamatorio
Cao & Yang	2024	Capítulo libro	Axonal	Degeneración axonal

Hosseini-Marnani et al.	2025	Revisión	Gastrointestinal	Neuropatía gástrica
Akbar et al.	2023	Revisión	Sudomotor	Disfunción sudomotora
Cheshire et al.	2021	Consenso	Electrodiagnóstico	Evaluación autonómica

Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios incluidos en la revisión.

El análisis detallado de los estudios evidencia una predominancia de revisiones narrativas y sistemáticas centradas en los mecanismos fisiopatológicos de la neuropatía diabética. Sin embargo, se observa una menor proporción de estudios enfocados específicamente en los cambios histopatológicos del sistema nervioso autónomo, lo que pone de manifiesto una brecha relevante en la literatura actual. Asimismo, se destaca la creciente incorporación de métodos diagnósticos innovadores, lo que sugiere una tendencia hacia la detección precoz y la mejor caracterización del daño neuronal.

5 CONCLUSIÓN / CONSIDERACIONES FINALES

El presente estudio demuestra que la neuropatía autonómica diabética constituye una complicación estructuralmente fundamentada, cuya expresión clínica deriva de un proceso progresivo de daño histopatológico que afecta fibras nerviosas, células de soporte y microvasculatura. En este sentido, se confirma que los cambios histológicos del sistema nervioso autónomo no representan hallazgos secundarios, sino elementos centrales en la comprensión de la enfermedad.

Asimismo, se evidencia que los mecanismos fisiopatológicos, incluyendo el estrés oxidativo, la inflamación, la disfunción metabólica y la alteración microvascular, actúan de manera integrada, dando lugar a degeneración axonal y pérdida de fibras nerviosas de pequeño calibre. Como consecuencia, la disfunción autonómica se configura como la manifestación funcional de un daño estructural progresivo y multifactorial.

De este modo, el objetivo propuesto se cumple, al establecerse una relación clara entre los cambios histopatológicos y las manifestaciones clínicas de la neuropatía autonómica diabética. En consecuencia, se reafirma la importancia de un enfoque integrado que permita correlacionar los hallazgos estructurales con la expresión clínica, favoreciendo una mejor comprensión del proceso patológico.

Desde el punto de vista teórico, el estudio contribuye a consolidar la neuropatía autonómica diabética como una entidad con base anatomopatológica definida, superando una visión exclusivamente funcional de la enfermedad. En el ámbito práctico, estos hallazgos destacan la necesidad de incorporar herramientas diagnósticas más sensibles que permitan la detección precoz del daño neural, así como el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a los mecanismos subyacentes.

No obstante, se reconocen limitaciones relacionadas con la heterogeneidad metodológica de los estudios analizados y la limitada cantidad de investigaciones centradas específicamente en la correlación clínico-patológica del sistema nervioso autónomo. En este contexto, se sugiere la realización de estudios futuros con diseños longitudinales y enfoques integrados que permitan profundizar en la relación entre estructura, función y evolución clínica.

En síntesis, la neuropatía autonómica diabética se configura como un proceso complejo en el que la comprensión de sus bases histopatológicas resulta fundamental para avanzar en su diagnóstico, manejo y prevención, lo que refuerza la relevancia de investigaciones orientadas a la integración de los aspectos clínicos y estructurales de la enfermedad.

REFERENCIAS

AKBAR, Muhammad et al. Sudomotor dysfunction in diabetic peripheral neuropathy (DPN) and its testing modalities: a literature review. **Heliyon**, 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18184> Acceso en: 30 mar. 2026.

AL-KHAFAJI, Minnan; OTTI, Vanessa. Early diagnosis of diabetic neuropathy: a review of current diagnostic tests. **Cureus**, 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.97880> Acceso en: 30 mar. 2026.

BAUM, Petra et al. Inflammatory mechanisms in the pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy (DN) - new aspects. **International Journal of Molecular Sciences**, 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms221910835> Acceso en: 30 mar. 2026.

CAO, Ying; YANG, Jing. Mechanisms of pathological axonal degeneration. In: **Handbook of Clinical Neurology**. 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK612540/> Acceso en: 30 mar. 2026.

CHESHIRE, William P. et al. Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system: a consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, American Academy of Neurology, and the International Federation of Clinical Neurophysiology. **Clinical Neurophysiology**, 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.11.024> Acceso en: 30 mar. 2026.

COSMO, Eleonora et al. Corneal confocal microscopy as a quantitative imaging biomarker of diabetic peripheral neuropathy: a review. **Journal of Clinical Medicine**, 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11175130> Acceso en: 30 mar. 2026.

DILLON, Brendan R.; ANG, Lynn; POP-BUSUI, Rodica. Spectrum of diabetic neuropathy: new insights in diagnosis and treatment. **Annu Rev Med**, 2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38285516/> Acceso en: 30 mar. 2026.

GOGAN, Alexandra et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: pathogenesis, epidemiology, diagnosis and clinical implications: a narrative review. **Journal of Clinical Medicine**, 2025. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11818907/> Acceso en: 30 mar. 2026.

HASHIM, Mohd et al. Diabetic neuropathy: an overview of molecular pathways and protective mechanisms of phytochemicals. **Bentham Science**, 2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37867264/> Acceso en: 30 mar. 2026.

HOSSEINI-MARNANI, Elham et al. Gastric autonomic neuropathy in diabetes. **Endocrines**, 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/endocrines6030040> Acceso en: 30 mar. 2026.

HUSAIN, Masud. Mechanistic insights into allodynia in diabetic peripheral neuropathy. **Brain**, 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/brain/awae280> Acceso en: 30 mar. 2026.

KEMPLER, Péter; KÖREI, Anna. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical significance, diagnosis and therapy. **AK Journals, Orv Hetil**, 2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38643475/> Acceso en: 30 mar. 2026.

LIMA DE PAULA, Ana Vitoria et al. The association of diabetic peripheral neuropathy with cardiac autonomic neuropathy in individuals with diabetes mellitus: a systematic review. **Journal of Diabetes and its Complications**, 2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38971002/> Acceso en: 30 mar. 2026.

LIN, Qingxia et al. Oxidative stress in diabetic peripheral neuropathy: pathway and mechanism-based treatment. **Mol Neurobiol**, 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37115404/> Acceso en: 30 mar. 2026.

PATEL, Kamakshi; HORAK, Holli; TIRYAKI, Ezgi. Diabetic neuropathies. **Muscle & Nerve**, 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mus.27014> Acceso en: 30 mar. 2026.

POP-BUSUI, Rodica. Autonomic diabetic neuropathies: a brief overview. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110762> Acceso en: 30 mar. 2026.

RAICHER, Irina et al. Investigation of nerve fibers in the skin by biopsy: technical aspects, indications, and contribution to diagnosis of small-fiber neuropathy. **Einstein**, 2022. Disponible en: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2022MD8044 Acceso en: 30 mar. 2026.

RAJPUT, Jay Prakash S. et al. Therapeutic and diagnostic landscape of diabetic neuropathy: a systematic review of clinical studies. **Cureus**, 2026. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12958784/> Acceso en: 30 mar. 2026.

SHARMA, Sanjeev; VAS, Prashanth; RAYMAN, Gerry. Small fiber neuropathy in diabetes polyneuropathy: is it time to change? **Journal of Diabetes Science and Technology**, 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1932296821996434> Acceso en: 30 mar. 2026.

STIRBAN, Ovidiu Alin. Diabetic autonomic neuropathy. **MMW Fortschr Med**, 2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38637392/> Acceso en: 30 mar. 2026.

STRAND, Natalie et al. Diabetic neuropathy: pathophysiology review. **Curr Pain Headache Rep**, 2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38558164/> Acceso en: 30 mar. 2026.

TANNUS, Lucianne Righeti Monteiro; COBAS, Roberta Arnoldi. Autonomic neuropathy in diabetes. **Arch Endocrinol Metab**, 2025. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12671339/> Acceso en: 30 mar. 2026.

WANG, Nan; ZHANG, Jie. Recent advances in the study of diabetic cardiac autonomic neuropathy. **Rev. Cardiovasc. Med.**, 2026. Disponible en: <https://doi.org/10.31083/RCM45579> Acceso en: 30 mar. 2026.

WU, Lijiao et al. Diabetic peripheral neuropathy based on Schwann cell injury: mechanisms of cell death regulation and therapeutic perspectives. **Frontiers in Endocrinology**, 2024. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1427679/full> Acceso en: 30 mar. 2026.

YANG, Yang et al. Diabetic neuropathy: cutting-edge research and future directions. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, 2025. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-025-02175-1> Acceso en: 30 mar. 2026.

ZHU, Jinxi et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. **Frontiers in Endocrinology**, 2023. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1265372/full> Acceso en: 30 mar. 2026.