

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen **10**
Volume

Número **2**
Number

Abril-Junio **2002**
April-June

Artículo:

Avances en el tratamiento de las manifestaciones sensitivas de la neuropatía diabética

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com



Artículo de revisión

Avances en el tratamiento de las manifestaciones sensitivas de la neuropatía diabética

Francisco J. Gómez Pérez,* Sergio Hernández Jiménez,* Juan A Rull*

* Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia:
Dr. Francisco J. Gómez Pérez
Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga 15, Tlalpan. México D.F. 14000. México.

Fecha de recepción: 01-Junio-2002
Fecha de aceptación: 27-Junio2002

Resumen

La neuropatía diabética es la complicación más frecuente de la diabetes. Su prevalencia está determinada por los métodos diagnósticos empleados y varía del 40 al 100%. Dado que es una condición que produce incapacidad funcional importante, dolor crónico y depresión, es necesario conocer sus mecanismos fisiopatológicos e identificar el tipo y grado de afección para establecer estrategias de prevención y tratamiento. Para este último se enfatizan las medidas iniciales como el control glucémico y ejercicio, y se describen los beneficios y efectos adversos de diferentes opciones farmacológicas disponibles.

Palabras clave. Neuropatía diabética, dolor neuropático, anticonvulsivos, antidepressivos tricíclicos. *Revista de Endocrinología y Nutrición 2002:10(2)Abril-Junio. 77-83.*

Abstract

Diabetic neuropathy is the most frequent complication of diabetes mellitus. The management of the sensorial manifestations of this complication is frequently difficult and requires of knowing the characteristics of the different drugs available for this indication. This is mainly because of side effects that should be considered in every individual case. Although there are still some controversies on the selection of the different drugs, this is a critical and comprehensive review of the subject, that intends to provide guidelines to chose the best option, according to the characteristics of every patient.

Key words: Diabetic neuropathy, neuropathic pain, anticonvulsants, tricyclic antidepressants. *Revista de Endocrinología y Nutrición 2002:10(2)Abril-Junio. 77-83.*

La neuropatía diabética incluye a un grupo de síndromes caracterizados por la degeneración de los nervios somáticos y/o autonómicos, asociada exclusivamente con la diabetes.¹ Ésta es la complicación más frecuente de la diabetes y puede afectar cualquier nervio.

Este artículo es una breve revisión de las manifestaciones sensitivas de la neuropatía diabética somática y los avances recientes en su manejo terapéutico.

PREVALENCIA

La prevalencia media de la neuropatía somática sintomática es de alrededor de 30-40%; es más frecuente en

el sexo masculino, y aumenta en relación con la edad, la estatura, y el tiempo de evolución de la diabetes.² Pirart en un análisis en Bélgica, encontró en un estudio de 25 años basado en manifestaciones clínicas, una prevalencia creciente entre 7.5% y 50% en el período de observación.³ En el Instituto Nacional de Nutrición⁴ en 1984 se encontró una prevalencia de 40.8%. La prevalencia estuvo asociada con mayor promedio de glucosa, mayor duración de la diabetes, menor obesidad, y mayores cifras de tensión arterial. En los EUA en una encuesta⁵ (National Health Interview Survey) a domicilio de 84,572 personas de ³ 18 años, de los que 2,829 se consideraron diabéticos, se encontraron síntomas de neuropatía sensitiva en

30-40% de estos últimos. Cuando se utilizan métodos electrofisiológicos de examen, como el estudio de la velocidad de conducción nerviosa, la prevalencia puede elevarse hasta casi el 100%.^{6,7}

CLASIFICACIÓN

Existen varias clasificaciones, algunas de ellas muy detalladas como la recomendada por un grupo de consenso (*Cuadro I*) que creó un informe y recomendaciones durante la Conferencia sobre Neuropatía Diabética celebrada en San Antonio, Tex. EUA y publicada en 1988.⁸

Esta es la clasificación más utilizada desde entonces. Las manifestaciones sensitivas de la neuropatía diabética son más frecuentemente expresiones de la forma más común de neuropatía, la polineuropatía sensitiva-motora distal simétrica. El cuadro de manifestaciones más característico, es un cuadro en el que predominan las manifestaciones sensitivas de ahí que antes de esta clasificación y aun actualmente, muchos continúen utilizando el término de polineuropatía distal simétrica predominantemente sensitiva.

FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad microvascular específica de la diabetes en la retina, glomérulos y *vasa nervorum* tiene hallazgos fisiopatológicos similares. Tempranamente en el curso de la diabetes la hiperglucemia causa anomalías en el flujo sanguíneo y aumento de la permeabilidad vascular. Esto resulta de disminución de la actividad de vasodilatadores tales como el óxido nítrico, por disfunción de las células endoteliales producida por hiperglucemia.⁹ Recientemente¹⁰ se ha sugerido que la hiperglucemia induce un aumento del superóxido endotelial que inhibe el efecto estimulador del óxido nítrico sobre la actividad de $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -\text{ATPasa}$. Además se ha encontrado que la inhibición de la proteína cinasa C utilizando el inhibidor LY333531 previene la reducción de la vasodilatación dependiente de endotelio inducida por hiperglucemia en humanos *in vivo* lo que sugiere que la alteración de vasodilatación resulta al menos en parte por activación de la proteína cinasa C β .¹¹

Existen múltiples estudios sobre el papel de la activación de la proteína cinasa C y las complicaciones microvasculares de la diabetes.¹² Además, se ha encontrado aumento de vasoconstricción inducida por angiotensina II y endotelina-1 y aumento de la permeabilidad vascular inducida por el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).¹³ Cambios cuantitativos y cualitativos de la matriz extracelular contribuyen a un aumento irreversible en la permeabilidad vascular. Con el tiempo ocurren pérdidas celulares en parte por apoptosis y existe oclusión

Cuadro I. Clasificación y estadios de evolución de la neuropatía diabética.⁸

Clase I. Neuropatía subclínica*

Pruebas electrodiagnósticas anormales (EDX)

- Disminución de la velocidad de conducción
- Disminución de amplitud de potenciales evocados musculares o del potencial de acción del nervio

Pruebas sensitivas cuantitativas anormales (QST)

- Vibratorias/táctiles
- Térmicas: de calentamiento, de enfriamiento

Pruebas funcionales autonómicas anormales (AFT)

Clase II. Neuropatía clínica

Neuropatía difusa

- Polineuropatía sensitiva-motora distal simétrica
 - Neuropatía principalmente de fibras pequeñas
 - Neuropatía principalmente de fibras largas
 - Mixta
- Neuropatía autonómica
 - Función pupilar anormal
 - Disfunción pseudomotora
 - Neuropatía genitourinaria
 - Disfunción vesical
 - Disfunción sexual
 - Neuropatía autonómica gastrointestinal
 - Atonía gástrica
 - Atonía vesicular
 - Diarrea diabética
 - Percepción disminuida a hipoglucemia
 - Neuropatía autonómica cardiovascular

Neuropatía focal

- Mononeuropatía
(de extremidades superiores o inferiores)
- Mononeuropatía múltiple
- Plexopatía
- Poliradiculopatía
- Mononeuropatía de nervios craneales

* Pruebas de función neurológica anormales, pero no hay síntomas ni déficits neurológicos clínicamente evidentes. La clase Ia es cuando existe una anomalía de AFT o QST. Se considera Ib si existe una anomalía, anomalías EDX o AFT + QST. Clase Ic cuando están presentes ADX, además de cualquiera o ambas AFT + QST.

capilar progresiva debida a ambas, sobreproducción de matriz extracelular (inducida por factores de crecimiento tales como el factor transformador de crecimiento: TGF- β 9) y el depósito de proteínas extravasadas. La hiperglucemia, también puede disminuir la producción de factores tróficos para células endoteliales y nerviosas. Todos estos cambios llevan a edema, isquemia y neovascularización inducida por hipoxia con degeneración axonal multifocal en los nervios periféricos. En el *cuadro II*, se incluyen los mecanismos de daño inducidos por hiperglucemia y las referencias pertinentes.

Cuadro II. Mecanismos de daño en la neuropatía diabética.

- Determinantes genéticas de susceptibilidad a micro y macroangiopatía
- Factores de origen principalmente metabólico (Aunque pueden condicionar oclusión vascular)
 - Aumento de la vía de los polioles¹⁴
 - Aumento en la formación de productos finales de glucosilación avanzada¹³
 - Activación de la proteína cinasa C^{15,16}
 - Deficiencia de factores neurotróficos (NGF entre otros). Estos tienen funciones de mantenimiento, regeneración y reparación^{17,18}
 - Flujo aumentado a través de la vía de la hexosamina¹⁹
 - Sobreproducción de ion superóxido por la cadena de transporte de electrones mitocondrial (en estudio)²⁰
- Factores vasculares²¹
- Factores mixtos (las evidencias indican que el mecanismo es mixto)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS SENSITIVAS

La pérdida de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva indica daño de fibras largas, mientras que el dolor, pérdida del tacto y disminución de la percepción de la temperatura son manifestaciones de lesión de fibras cortas.

Las manifestaciones clínicas sensitivas de la neuropatía diabética consisten principalmente en dolor, parestesias y disestesias. El dolor puede ser de diversos tipos: Sordo, lancinante, ardoroso con sensación de quemadura, otras veces ocurre con sensación de aplastamiento y puede manifestarse como hiperbaralgesia. Las disestesias pueden ocurrir como hipoestesia o hiperestesia. Las parestesias pueden manifestarse como hormigueo, sensación de frío o calor. Como se mencionó previamente las manifestaciones son principalmente distales y simétricas, pero cuando progresa la alteración de la sensibilidad, ésta asciende a la mitad de las piernas y aparece también en las manos. Este patrón refleja un daño preferencial a fibras largas las cuales se afectan primero. El compromiso motor con debilidad marcada ocurre con el mismo patrón pero solo posteriormente y en los casos más graves.

Para la evaluación objetiva de las manifestaciones de la neuropatía diabética se han diseñado cuestionarios que permiten una definición más exacta de estos hallazgos, pero son poco aplicables para la práctica clínica diaria, por lo que se consideran más como instrumentos de investigación. Los que pueden utilizarse para fines clínicos son los desarrollados en Michigan y en el Reino Unido, la discusión de éstos está fuera del contexto de este artículo pero se refiere al lector a las fuentes adecuadas.²²⁻²⁴

Otras manifestaciones incluyen el dolor por neuropatías focales como serían los nervios del tronco y denominada por algunos "Neuropatía troncal".

MANEJO SINTOMÁTICO DEL DOLOR Y LAS PARESTESIAS

Aunque se ha señalado que sólo 10% de los pacientes con diabetes tiene dolor²⁵ el control del mismo puede ser difícil en algunos pacientes, con respuestas diferentes en cada caso al uso de diversos medicamentos.

PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO

El manejo de estos pacientes debe iniciarse con un enfoque integral, establecimiento del diagnóstico diferencial con otras causas y considerando la presencia de otras patologías comórbidas: Vg. alcoholismo, desnutrición, fenómenos compresivos, insuficiencia arterial asociada, efecto tóxico de fármacos de uso común; como son nitrofurantoína, metronidazol, amfotericina B, entre otros. Además el dolor mismo puede tener repercusiones, no es raro que en un paciente con dolor crónico se haya añadido al cuadro depresión, ésta puede agravar más el dolor por disminución del umbral doloroso. Es necesario que en la relación médico paciente se reconozca los cambios que el dolor puede representar en las relaciones familiares, sociales y laborales del paciente, los efectos en su capacidad de dormir y las disfunciones múltiples que estas complicaciones le acarrearán. También debe establecerse si el paciente presenta cardiopatía, gastroparesia, glaucoma, obstrucción urinaria u otras situaciones en las que el efecto anticolinérgico de los antidepresivos tricíclicos está contraindicado, de la misma manera debe establecerse si existe disminución de la función renal en cuyo caso la gabapentina no debe utilizarse. El uso de carbamazepina sola pero más aún en conjunto con clorpropamida, diuréticos y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede desencadenar problemas de hiponatremia. La localización, la intensidad, el tiempo de evolución y la respuesta a tratamientos previos, la reacción al dolor y algunos mecanismos que agravan el dolor (temperatura, posiciones, hora del día, etc.) también deben considerarse.

CONTROL METABÓLICO

La neuropatía es generalmente una manifestación de descontrol metabólico por lo que para prevenir su aparición debe mantenerse el mejor control posible. Esto ha sido confirmado en pacientes con DM tipo 1 en el estudio del control y las complicaciones (DCCT) en el que se redujo la prevalencia de neuropatía en un 60% en el grupo con tratamiento intensivo.²⁶ Aunque se podría considerar

que estos hallazgos pudieran extrapolarse a los pacientes con diabetes tipo 2, es importante señalar que en el estudio UKPDS la proporción de pacientes con ausencia de reflejos aquileos o patelares no difirió al final del estudio entre el grupo de pacientes con tratamiento convencional o el intensivo (35 vs 37%, $p = 0.6$ y 11 vs 12%, $p = 0.42$ respectivamente). Sin embargo, en el estudio Kumamoto²⁷ (realizado en DM tipo 2), al cabo de 6 años de observación, (Grupo convencional HbA1c de 9.4% y el grupo con tratamiento intensivo 7.1% $p < 0.001$), las velocidades de conducción sensitiva y motora, y los umbrales vibratorios fueron significativamente mejores en el grupo con control intensivo que con el convencional.

Es de interés recordar que el control debe hacerse en forma paulatina pues una reducción rápida de los niveles de glucosa puede agravar las manifestaciones neuropáticas.²⁸

CARACTERIZACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES EN CADA PACIENTE

Es importante definir la localización, el carácter, la intensidad, el horario y la duración del dolor, factores agravantes y de mejoría, y sus repercusiones funcionales.

METAS DE TRATAMIENTO

Se le debe hacer notar al paciente que los síntomas provienen de un descontrol prolongado que tiene que mejorar; que el tratamiento no consiste en administrarle una droga mágica que le quitará el dolor por completo y de inmediato, sino que esta mejoría ocurrirá en días o semanas. Que recibirá medicamentos de acción pasajera, para aliviar temporalmente el dolor y otros medicamentos que le producirán una mejoría de aparición más lenta pero a la larga con un efecto mejor y más sostenido. Que habrá que iniciar el tratamiento con dosis pequeñas que se ajustarán de acuerdo con la tolerancia y la eficacia y que el mismo pudiera tener que cambiarse de acuerdo con los resultados.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS ADICIONALES AL CONTROL METABÓLICO

Ejercicio

Cuando existen dificultades funcionales, el paciente debe movilizarse en la medida de su capacidad y en ocasiones con ayuda. Deben evitarse las complicaciones que derivan de confinamiento en posiciones prolongadas que favorecen la formación de úlceras por presión y atrofia muscular. Los familiares pueden ayudar a su movilización activa y pasiva e idealmente, cuando esto es posible, debe recurrirse a fisioterapia.

Analgésicos comunes

El uso de analgésicos como el paracetamol puede ser útil en casos con manifestaciones leves, siempre considerando los posibles efectos colaterales que pueden traer cuando se usan en forma crónica y en grandes dosis. El tramadol, un opiáceo, puede ser útil, solamente por un período corto sobre todo mientras empiezan a administrarse los otros medicamentos de uso a largo plazo que mencionaremos más adelante. Está contraindicado su uso en combinación con somníferos o psicotrópicos a dosis altas, en pacientes que toman alcohol y en casos con hipersensibilidad al medicamento. Siempre debe administrarse la dosis más pequeña posible y lo menos frecuentemente, debe tomarse en cuenta que su metabolismo es hepático y los metabolitos y la droga intacta se eliminan por vía renal, de manera que en casos con insuficiencia renal o hepática su vida media se prolonga y la droga se acumula. No debe administrarse conjuntamente con antidepresivos, ni en pacientes con adicción a opioides. Puede producir hipotensión, taquicardia, sedación, náusea, temblor y sudoración.

USO DE FÁRMACOS A LARGO PLAZO

Muchos fármacos han sido utilizados para esta indicación, con resultados frecuentemente desalentadores.

Actualmente no existe tratamiento específico para esta complicación.²⁹ La experiencia con el uso de drogas que inhiben la aldosa reductasa y entonces reducen la actividad de la vía de los polioles ha sido pobre con algunos como el sorbinil y el tolrestat pues resultaron poco efectivos y con efectos colaterales que determinaron el abandono de su uso.^{30,31}

ANTICONSULSIVOS

Aunque por mucho tiempo se utilizó la difenilhidantoína en los años 70³² su uso decayó al comprobarse su poca eficacia.³³ El primer estudio controlado en el manejo sintomático de la neuropatía diabética utilizando carbamazepina fue publicado por el Dr. Juan A Rull en 1969³⁴ posteriormente se han publicado estudios confirmatorios.^{29,35} La carbamazepina debe iniciarse a dosis bajas (Vg. 1/4 de tableta de 200 mg) y debe administrarse al acostarse para disminuir los efectos colaterales, principalmente ataxia y somnolencia, que pueden ser intensas si se inicia el tratamiento con dosis altas. Otros efectos incluyen náusea y rash cutáneo y en casos raros leucopenia.

Generalmente las dosis finales no deben ser mayores de 200 mg tres veces al día. El mecanismo de acción de la carbamazepina para aliviar el dolor y las parestesias es a través de disminuir la conductancia de los canales de Na⁺ y por disminuir descargas ectópicas.³⁶ Es impor-

tante señalar que en algunos países como el Reino Unido el uso de anticonvulsivos está permitido sólo para el tratamiento de la neuralgia del trigémino.³⁵

Otros anticonvulsivos utilizados para esta indicación incluye a la lamotrigina a dosis de 200 a 400 mg/día,³⁷ sin embargo su eficacia ha sido cuestionada.³⁶

Recientemente han aparecido varios estudios sobre el uso de otro anticonvulsivo, la gabapentina en un artículo que revisó la literatura hasta 2001 (metaanálisis)³⁸ se encontraron 35 trabajos (incluye varios no controlados y 2 bien controlados) que incluían 727 pacientes con dolor neuropático, la gabapentina fue efectiva en neuropatía diabética y en neuralgia postherpética con escasos efectos colaterales, principalmente mareo y somnolencia. En un estudio controlado multicéntrico³⁹ que incluyó 165 pacientes: 84 recibieron gabapentina y 70 terminaron el estudio, 81 recibieron placebo y 65 terminaron el estudio. El análisis de intención de tratar mostró que el valor de dolor diario al final del estudio fue significativamente menor (basal 6.4, final 3.9) $p < 0.001$ que el obtenido con placebo (basal 6.5, final 5.1) y otras medidas de mejoría del dolor también fueron mejores con gabapentina que con placebo y las evaluaciones de cambio en calidad de vida favorecieron a la droga activa. En este estudio se presentó significativamente más mareo en el 24%, somnolencia 23% y confusión 8% de los casos que recibieron la droga activa que en los sujetos en placebo; otros estudios han mostrado resultados similares en dosis hasta de 3,600 mg/día.⁴⁰ Entre las ventajas que parece tener la gabapentina sobre otros tratamientos se incluyen su rapidez de acción y su buena tolerancia, entre sus desventajas está el precio mayor.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Estos medicamentos son ampliamente utilizados para tratar sintomáticamente la neuropatía diabética y han demostrado su superioridad contra placebo.^{41,42} De éstos la amitriptilina parece ser la más usada en los EUA. Los antidepresivos tricíclicos alteran la percepción del dolor a nivel central, inhiben las vías nociceptivas por medio de un incremento de endorfinas e inhibición de la recaptura de norepinefrina y serotonina. En este grupo de fármacos se encuentran la amitriptilina, desipramina, nortriptilina y doxepina. La eficacia parece ser semejante entre desipramina y amitriptilina⁴² no existe una comparación objetiva entre las otras, aunque aparentemente la nortriptilina parece tener menor efecto anticolinérgico que la amitriptilina.⁴³ Aparentemente la doxepina tiene aún menor efecto cardíaco. En algunos casos se han utilizado otra clase de antidepresivos como la paroxetina.⁴⁴

La flufenazina ha sido útil en estudios no controlados asociada a amitriptilina.⁴⁵ En un estudio controlado nues-

tro grupo demostró la eficacia de una combinación fija de nortriptilina y flufenazina.⁴⁶ La combinación potencia los efectos analgésicos de ambos compuestos.

Los efectos colaterales, aunque raros en dosis moderadas, en ambos casos, son menos frecuentes con carbamazepina y gabapentina que con los antidepresivos.⁴⁷ En ambos grupos de drogas estos efectos son menores cuando el medicamento se usa adecuadamente, principalmente utilizando dosis más pequeñas al principio del tratamiento.

Existen estudios con resultados discordantes de la comparación de gabapentina con amitriptilina en uno de éstos⁴⁸ la gabapentina produjo mayores reducciones de dolor que la amitriptilina (puntuación con disminución al final de 1.9 vs 1.3 por debajo de la puntuación basal respectivamente, $p = 0.026$, los efectos colaterales en este estudio fueron mayores en el grupo con amitriptilina (92%) que con gabapentina (31%), $p = 0.003$. En otro estudio controlado en el que se compararon dosis de 900 a 1,800 mg de gabapentina (promedio 1,565 mg) y 25 a 75 de amitriptilina (promedio 59 mg) aunque ambos medicamentos produjeron mejoría significativa, no se observó diferencia en la eficacia.⁴⁹

La capsaicina derivada del chile es un compuesto vanilloide lipofílico agonista de receptores vanilloides específicos localizados en las terminaciones periféricas sensitivas de nociceptores. La activación de los receptores activa el flujo de cationes y la aparición de potenciales de acción.⁵⁰ La identificación de cDNA que codifica un canal de cationes activados por vanilloides (VR1) que se expresa selectivamente por neuronas de tamaño pequeño y mediano en ganglios sensitivos indica su contribución a la transmisión de estímulos nociceptivos.⁵¹ Aunque la capsaicina produce dolor ardoroso en el sitio de aplicación, su uso repetido inactiva las terminales receptoras de nociceptores, su utilidad incluye a la neuropatía diabética,⁵² neuralgia postherpética y dolor postmastectomía. La capsaicina se aplica en concentración de 0.075% tópicamente 4 veces al día sobre las áreas dolorosas, la sensación de quemadura inducida por el compuesto tiende a disminuir con el uso continuo.

Otros medicamentos que han sido utilizados incluyen a un medicamento utilizado en arritmias cardíacas, la mexiletina que es bien tolerada pero cara, debe obtenerse la autorización de un cardiólogo antes de usarse.⁵³

Aunque se han hecho intentos de comparar la eficacia de los antidepresivos y los anticonvulsivos en base a estudios previos publicados,^{54,55} estos intentos no parecen ser válidos por las diferencias importantes en el diseño, evaluación y dosis de los compuestos. Nuestro grupo comparó en un estudio doble ciego con doble placebo la mezcla de nortriptilina-flufenazina vs carbamazepina sin que se encontraran diferencias significativas de eficacia²⁹ hubo más

efectos colaterales en el grupo con el antidepresivo, pero estos efectos fueron leves y poco frecuentes.

Recientemente se ha encontrado que la sibutramina (bloqueador de recaptura de serotonina) utilizado como anorexigénico, produce mejoría del dolor neuropático.⁵⁶

El uso de factor de crecimiento nervioso recombinante por vía subcutánea redujo los síntomas y signos de neuropatía diabética en los primeros estudios^{57,58} y no mostró efecto en otro de un mismo grupo de investigadores^{58,59} con un número mayor de pacientes.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

La selección del tratamiento debe hacerse en base a las características de cada paciente. Como se mencionó previamente el uso de antidepresivos tricíclicos debe evitarse en condiciones en las que el efecto anticolinérgico es indeseable como sería el caso de cardiopatas, pacientes con obstrucción urinaria, constipación severa, glaucoma, gastroparesia, entre otros. La carbamazepina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática o renal, la gabapentina no debe usarse en pacientes con disminución de la función renal. El costo del tratamiento es una consideración importante en pacientes que no tienen la capacidad económica para mantener un tratamiento a largo plazo utilizando medicamentos costosos.

La evaluación objetiva del tratamiento puede hacerse mejor utilizando escalas visuales análogas para dolor, parestesias y para evaluar la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez-Pérez FJ. *Diabetes Sacarina*. Cap. 3. En: Tratado de Medicina Interna. Jinich H, Woolrich J, Olivares L, Chávez I. (Eds.). Academia Nacional de Medicina. 1988: 178-218.
- Gómez-Pérez FJ. Complicaciones 1, En: "Fundamentos de la diabetes mellitus". Gómez-Pérez FJ (Ed.) Grupo Mercadotecnia de Innovación y Desarrollo SA de CV. México. 1997; 15: 15-20.
- Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabet Metab* 1973; 3: 173-82.
- Paisey RB, Arredondo G, Villalobos A, Lozano-Castañeda O, Guevara L, Kelly S. Association of differing dietary, metabolic, and clinical risk factors with microvascular complications of diabetes: a prevalence study of 503 Mexican, type II diabetic subjects II. *Diabetes Care* 1984; 7: 428-33.
- Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the US population. *Diabetes Care* 1993; 16: 1446-52.
- Melton JL, Dyck PJ. *Epidemiology*. In: Diabetic Neuropathy. Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte D. (Eds.) WB Saunders 1987: 27.
- Gómez-Pérez FJ, García Ramos G, García H, Rull JA. *Neuropatía Diabética*. Capítulo 52. En: Tratado de Diabetología. Gómez Pérez FJ, Rull JA (Eds.). Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. 1997: 763-82.
- Consensus Panel: Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes* 1988; 37:1000.
- Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilatation in humans *in vivo*. *Circulation* 1998; 97: 1695-1701.
- Gupta S, Chough E, Daley J, Oates P, Tornheim K, Ruderman N, Keaney JF. Hyperglycemia increases endothelial superoxide that impairs smooth muscle cell Na⁺-K⁺-ATPase activity. *Am J P-Cell Physiology* 2002; 282: C560-C566.
- Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Creager MA. Inhibition of protein Kinase C β prevents impaired endothelium-dependent vasodilatation caused by hyperglycemia in humans. *Circulation Research* 2002; 90: 107-11.
- Way KJ, Katai N, King GL. Protein Kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet Med* 2001; 18: 945-59.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-20.
- King GL, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. *Endocrinol & Metab Clin North Am* 1996; 25: 255-70.
- Kamei J, Mizoguchi H, Narita M, Tseng LF. Therapeutic potential of PKC inhibitors in painful diabetic neuropathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 1653-64.
- Tomkin. Diabetic vascular disease and the rising star of protein kinase C. *Diabetologia* 2001; 44: 657-8-17.
- Hellweg R, Hartung HD. Endogenous levels of nerve growth factor (NGF) are altered in experimental diabetes mellitus: A possible role in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *J Neurosci Res* 1990; 26: 258-67.
- Hansson HA, Dahlin LB, Danielsen N et al. Evidence indicating trophic importance of IGF-I in regenerating peripheral nerves. *Acta Physiol Scand* 1986; 126: 609-14.
- Haltiwanger AS, Grove K, Philipsberg GA. Modulation of O-linked N-acetylglucosamine levels on nuclear and cytoplasmic proteins *in vivo* using the peptide O-GlcNAc beta-N-acetylglucosaminidase inhibitor O-(2-acetamido-2-deoxy-D-glycopyranosylidene) amino-N-phenylcarbanate. *J Biol Chem* 1998; 273: 3611-17.
- Coppey U, Gellet JS, Davidson EP, Dunlap JA, Lund DD, Salvemini D, Ybrec MA. Effect of M40403 treatment of diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity and vascular function of epineural arterioles of the sciatic nerve. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 21-9.
- Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, 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: 1281-9 (Cuestionario de Michigan).
- Franse LV, Valk GD, Dekker JH, Heine RJ, Eijk JT. Numbness of the feet is a poor indicator for polyneuropathy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000; 17: 105-10.
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy and nephropathy in a population based cohort:

- The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 2345 (Cuestionario de Rochester).
24. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom Hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150-4 (Estudio del Reino Unido).
 25. Harati Y. Diabetes and the nervous system. *Endocr Metab Clin North Am* 1996; 25: 325-59.
 26. Diabetes Control and Complications Trial. Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
 27. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.
 28. Llewelyn JG, Thomas PK, Fonseca V, King RH, Dandona P. Acute painful diabetic neuropathy precipitated by strict glycaemic control. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986; 72: 157.
 29. Gomez-Perez FJ, Chozá R, Rios JM, Reza A, Huerta E, Aguilar CA, Rull JA. Nortriptyline-fluphenazine vs carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Arch Clin Res* 1996; 27: 525-29.
 30. Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF. A controlled trial of sorbinil an aldose reductase inhibitor in chronic painful diabetic neuropathy. *Diabetes* 1983; 32: 938-42.
 31. Boulton AJM, Levin S, Comstock. A multicenter trial of the aldose reductase inhibitor, tolrestat in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1990; 33: 431-7.
 32. Ellenberg M. Treatment of diabetic neuropathy with diphenylhydantoin NY State. *J Med* 1968; 68: 2653.
 33. Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 196-9.
 34. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano-Castañeda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969; 5: 215-18.
 35. H, Carroll D, Jadad AR et al. Anticonvulsant drugs for management of pain a systematic review. *BMJ* 1995; 311: 1047-48.
 36. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000; 60: 1029-52.
 37. Eisenberg E, Luirie Y, Braker C et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy. A randomized controlled study. *Neurology* 2001; 57: 505.
 38. Melleggerd MA, Furlan AD, Mailis A. Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature. *Clin J Pain* 2001; 17: 284-95.
 39. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-6.
 40. Backonja MM. Gabapentin monotherapy for the symptomatic treatment of painful neuropathy: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial in patients with diabetes mellitus. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl.6): 557-9.
 41. Max MB, Culnane M, Schafer SC et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain with normal or depressive mood. *Neurology* 1987; 37: 589-96.
 42. Max MB, Lynch SA, Muir J et al. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-6.
 43. Joss JD. Tricyclic antidepressant use in diabetic neuropathy. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 996-1000.
 44. Sindrup SH, Gram LF, Brosen K et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135-44.
 45. Davis JL, Lewis SB, Gerich JE et al. Peripheral diabetic neuropathy treated with amitriptyline and fluphenazine. *JAMA* 1977; 238: 2291-2.
 46. Gómez-Pérez FJ, Rull JA, Dies H, Rodríguez-Rivera G, González J, Lozano-Castañeda O. Nortriptyline-fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy: a double blind crossover study. *Pain* 1985; 23: 395-400.
 47. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressants and Anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 449-58.
 48. Dallochio C, Bufa C, Mazzarello P, Chiroli S. Gabapentin vs amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open label pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 280-5.
 49. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931-7.
 50. Baron R. Commentary. Capsaicin and nociception: from basic mechanisms to novel drugs. *Lancet* 2000; 356: 785. 51.
 51. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA et al. The capsaicin receptor: a heat activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-24.
 52. The capsaicin study group. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin: a multicenter, double blind, vehicle controlled study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2225-29.
 53. Ackerman WE, Colclough GW, Juneja MM, Bellinger K. The management of oral mexiletine and intravenous lidocaine to treat chronic symmetrical distal diabetic neuropathy. *J Ky Med Assoc* 1991; 89: 500-1.
 54. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy and pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of action. *Pain* 1999; 83: 389-400.
 55. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. *Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, 1, 2002, Oxford: Update Software.
 56. Davis JL. Use of sibutramine hydrochloride monohydrate in the treatment of the painful peripheral neuropathy of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1594-5.
 57. Freeman R. Human studies of recombinant nerve growth factor and diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol* 1999; 41(Suppl. 1): 20-6.
 58. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT et al. Recombinant human nerve factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Neurology* 1998; 51: 695-702.
 59. Apfel SC, Schwart S, Adornato BT. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 2215-21.