

Nuevas perspectivas del dolor en el paciente diabético

Mariano Fernández Fairén*

RESUMEN

El dolor en el paciente diabético estaba clásicamente asignado a la polineuropatía periférica que estos pacientes desarrollan como parte de su enfermedad. Era un dolor innegablemente neuropático y a eso se ha ceñido su consideración durante mucho tiempo. Pero conforme se ha ido profundizando en el conocimiento fisiopatológico y clínico del dolor en general, el cuadro doloroso expresado en el diabético también ha experimentado ciertos cambios fundamentales. Al dolor típicamente neuropático de los pacientes diabéticos, con una doble base por la polineuropatía desmielinizante y la pérdida axonal, se suman las manifestaciones dolorosas secundarias a los fenómenos inflamatorios locales, a la isquemia, al dolor mixto de las artropatías concomitantes y a la neuropatía autonómica simpática distal. Hay que tener en cuenta la hiperactividad espontánea de los nociceptores, sus varios componentes periféricos y centrales, su cronicidad y su frecuente carácter inflamatorio. El comportamiento del dolor en los pacientes diabéticos es variable, ya que en muchas ocasiones se presenta sin componentes neuropáticos y siendo fundamentalmente articular y/o vascular en un alto porcentaje de casos, con una centralización secundaria. De hecho, hay autores que apuntan su carácter de dolor mixto en múltiples instancias. Enfocar el dolor, en el paciente diabético, en esa dirección diagnóstica y terapéutica puede mejorar la expectativa en cuanto a mejoría y calidad de vida de esos pacientes.

Palabras clave: Dolor, neuropático, mixto, diabetes, polineuropatía.

ABSTRACT

Pain in the diabetic patient was classically assigned to the peripheral polyneuropathy that these patients develop as part of their disease. It was, therefore, an undeniably neuropathic pain, and that has been considered for a long time. But as the pathophysiological and clinical knowledge of pain in general has deepened, the painful condition expressed in the diabetic has also undergone some fundamental changes. To the typically neuropathic pain of diabetic patients, with a double basis for demyelinating polyneuropathy and axonal loss, are added the painful manifestations secondary to local inflammatory phenomena, ischemia, mixed pain of concomitant arthropathies and sympathetic autonomic neuropathy. The spontaneous hyperactivity of the nociceptors, their various peripheral and central components, their chronicity and frequent inflammatory character must be considered. This pathogenic and clinical variability, recognizing that not all pain in diabetic patients shows a neuropathic component of pain and showing many of them non-neuropathic component of this, being mainly articular and/or vascular in a high proportion of cases, with secondary centralization. In fact, the character of pain in diabetic patients as mixed pain in multiple instances has already been signaled. Focusing in this diagnostic and therapeutic direction on pain in the diabetic patient we can improve expectations regarding improvement and quality of life in these patients.

Keywords: Pain, neuropathic, mixed, diabetes, polyneuropathy.

* Profesor de Bioingeniería de la Universidad Internacional de Cataluña.

Dirección para correspondencia:
Dr. Mariano Fernández Fairén
Río de Oro núm. 37, Barcelona, 08034, España.
Correo electrónico: mfernandezfa@uic.es

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/orthotips>

INTRODUCCIÓN

Actualmente, se vive un momento de cambio en el conocimiento y conceptos clásicos respecto a un síntoma tan complejo y universal como lo es el dolor. En efecto, acerca de la linealidad —dicotomía simple y como oposición del dolor nociceptivo al activarse los nociceptores normalmente funcionantes por la lesión o daño de tejidos no neurales en contraste con

dolor neuropático, por lesión o por enfermedad del sistema nervioso somatosensorial—¹ se ha pasado a considerar y analizar dicha complejidad como consecuencia, al menos en parte, de la contribución de otros tipos o categorías de dolor en la composición del fenómeno doloroso global.² Una buena muestra es el dolor nociceptivo inflamatorio, el cual se produce por alteración de los nociceptores inmersos en la «sopa» de mediadores de dicho proceso inflamatorio, como las prostaglandinas, la serotonina, la adenosina, la acetilcolina, los leucotrienos, la sustancia P, la bradiquinina y las interleuquinas 1 y 8, que disminuyen su umbral de excitación y producen una hipersensibilización al dolor, siendo esto un posible preámbulo de un dolor neuropático «local», aunque las vías de transmisión nerviosa y los núcleos centrales estén indemnes.

El término «dolor mixto» ha venido a definir cuadros de dolor en los que pueden solaparse componentes nociceptivos y neuropáticos, añadiendo a esos descriptores de dolor un posible componente «nociplástico»,¹⁻³ que surge de la modificación disfuncional del procesado nociceptivo central sin daño tisular evidentemente detectable (*Figura 1*). Incluso los autores que discrepan de este tercer descriptor concuerdan claramente en que cualquier dolor persistente conlleva cambios plásticos neurales y alteraciones funcionales de la sensibilidad,⁴ siendo raro el dolor nociceptivo o neuropático puro en los pacientes en que se produce una sensibilización central, debiendo incluir el componente nociplástico en esos casos y tener por dolor mixto el resultante de la combinación, en la proporción que sea, de esos tres componentes.⁵

Pero la cosa no acaba ahí. La IASP y algunos autores señalan ya la necesidad de asumir factores psicológicos en la génesis, mantenimiento y/o percepción del dolor,^{1,3} en tanto que otros apuntan a cinco determinantes del dolor: nociceptivo, neuropático, nociplástico, psicosocial y disfuncional motor (*Figura 2*),⁶ o a siete dominios diferentes capaces de actuar como impulsores del mismo (*Figura 3*).⁷ De todo esto se infiere que el dolor mixto es complejo y que gran parte de éstos son mixtos. El dolor mixto se expresa mediante manifestaciones clínicas propias de sus componentes nociceptivos, neuropáticos y nociplásticos.



Figura 1: A los componentes clásicos del dolor mixto, nociceptivo y neuropático se añade el nociplástico, que habla de la centralización del dolor.

El dolor nociceptivo o neuropático puede estar en el inicio de un cuadro más o menos agudo al que luego se combinan otros componentes, variando su curso, adoptando nuevas formas y/o superponiéndose dolores de nueva planta con lo que, en la práctica clínica, sobre todo en dolores crónicos, hay pocos casos en que a la larga se dé aislado un dolor estrictamente nociceptivo o neuropático. Así, los dolores crónicos tienden a ser mixtos, integran diferentes componentes en proporción variable y pasan de síntomas a tener entidad nosológica propia por los cambios y alteraciones funcionales y estructurales que producen en el sistema nervioso (SN). Su tratamiento, difícil y a menudo insatisfactorio, debe atender específicamente a todos y cada uno de esos componentes.

DOLOR EN EL PACIENTE DIABÉTICO

La asociación entre diabetes, neuropatía y dolor ha sido clásicamente paradigmática. En un estudio en 2006, que buscaba determinar la prevalencia de la neuropatía periférica diabética dolorosa en pacientes con

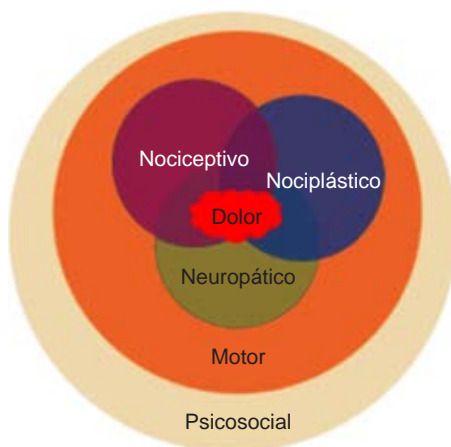


Figura 2: Representación esquemática de los cinco determinantes del dolor según Chimenti, et al.⁶

Tomada y modificada de: Chimenti RL, Frey-Law LA, Sluka KA. A mechanism-based approach to physical therapist management of pain. *Phys Ther.* 2018; 98 (5): 302-314. doi: 10.1093/ptj/pzy030.

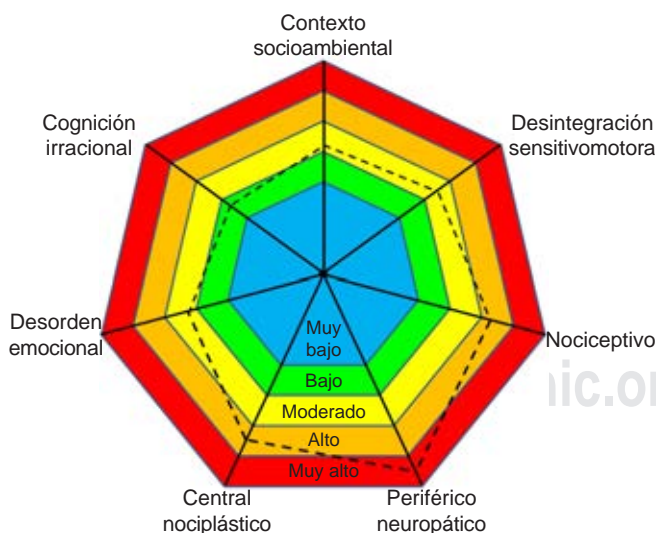


Figura 3:

Dominios asociados variablemente con la experiencia cualitativa y cuantitativa del dolor.⁷ En el caso concreto representado en la figura, el dolor es predominantemente neuropático, con componentes nociceptivo y nociplástico altos, con desintegración sensitivomotora y componentes socioambientales y emocionales moderados y baja irracionalidad cognitiva. Tomada y modificada de: Walton DM, Elliott JM. Clinical model for pattern recognition in pain assessment. *Musculoskelet Sci Pract.* 2018; 36: 17-24. doi: 10.1016/j.msksp.2018.03.006.

diabetes tipo 2, en South Wales, demostró que 37% de ellos no reportaba dolor.⁸ La *American Diabetes Association* reconoce que hasta 50% de las neuropatías periféricas diabéticas pueden ser asintomáticas.⁹ Tampoco la sintomatología dolorosa es consecuencia en todos los pacientes diabéticos de una neuropatía diabética ni ésta es la causa de todo el dolor experimentado por diabéticos. En otro estudio efectuado en Reino Unido en 2011 evidenció que 60% de pacientes diabéticos con neuropatía diabética referían dolor, en tanto que 26% de pacientes diabéticos sufrían dolor sin que la neuropatía estuviera presente.¹⁰ Estas cifras son similares a las aportadas por Miralles-García y su equipo, quienes en su estudio de más de 10 años de duración investigaron a la población española con diabetes.¹¹ A ciencia cierta, no se conoce bien el porqué de estas diferencias, pero se está trabajando mucho en la determinación de sus razones, aunque parecen estar implicados múltiples factores, genéticos, sexuales, psicosociales, culturales, etcétera (*Figura 4*).¹²

La neuropatía es una de las complicaciones más habitual y problemática de la diabetes. No es una entidad única, sino que conforma un grupo heterogéneo

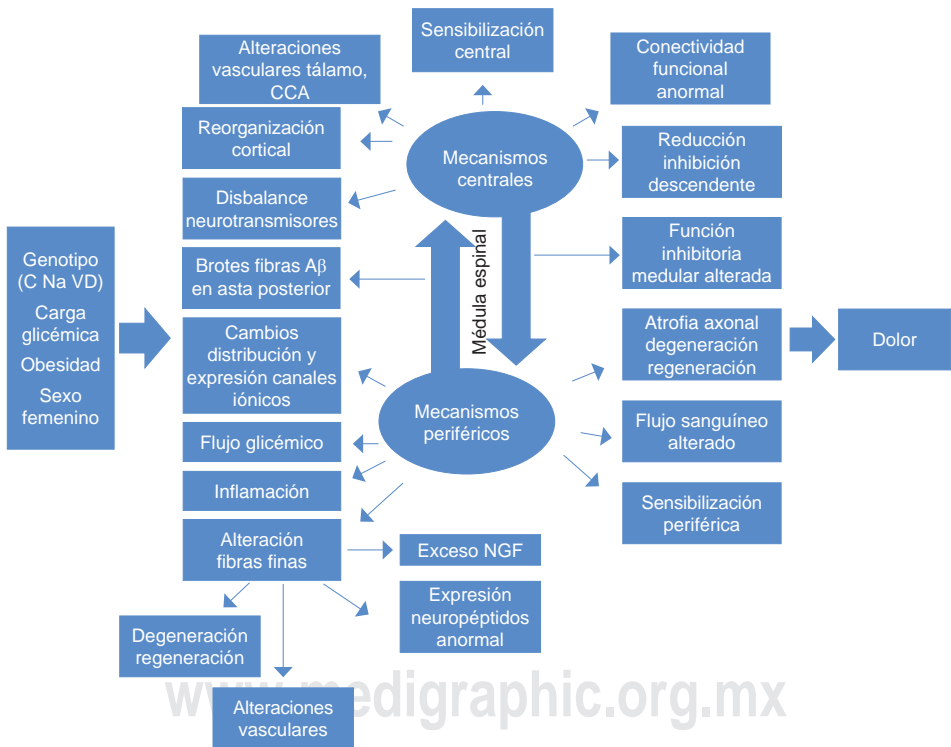


Figura 4: Factores de riesgo y mecanismos patogénicos de la polineuropatía diabética dolorosa. Tomada y modificada de: Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, Wu J, Wilkinson ID, Tracey I, et al. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 144: 177-191. doi: 10.1016/j.diabres.2018.08.020.

Tabla 1: Formas de neuropatía y trastornos neurológicos asociados en el paciente diabético.

Entidad	Patogenia	Manifestaciones
Polineuropatía sensitivomotora crónica	Desmielinización	Dolorosa Hipoestésica
	Degeneración y pérdida de terminaciones nerviosas	«Pie diabético»: insensibilidad, úlceras, artropatía de Charcot
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	Combinada	
	Desmielinización	Motora > sensitiva
	Alteración metabólica Proceso inflamatorio adverso Ataque inmunitario al nervio	A menudo indolora Sensibilidad alterada
Neuropatía autonómica simpática distal Alteraciones de la propiocepción		Signos de disfunción autonómica Inestabilidad

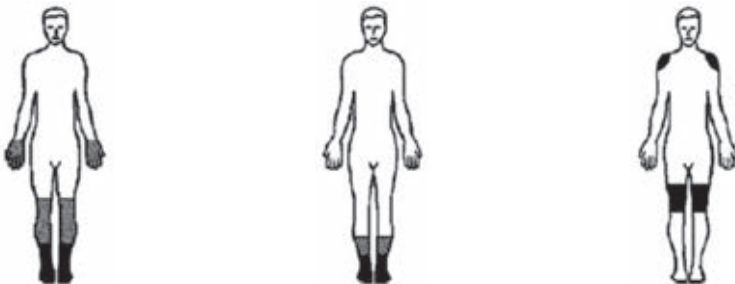
de desórdenes reunidos clásicamente en dos tipos fundamentales: neuropatías difusas generalizadas y mono o multifocales,¹³ dolorosas o no dolorosas. La neuropatía difusa más frecuente, que causa dolor neuropático crónico, es la polineuropatía sensitivomotora simétrica distal crónica (PSC), mixta, de fibras gruesas y finas, siendo éstas responsables de la nocicepción periférica, y que afectan sobre todo bilateralmente las piernas y los pies.^{14,15} Hay una forma aguda fundamentalmente sensitiva que mejora gradualmente con el control de la glucemia, aunque puede producirse en el inicio de dicho control,¹³ por lo que ha sido indebidamente denominada como «neuritis insulínica».

La prevalencia de PSC dolorosa, con una duración mayor de un año, en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 fue estimada en 2004 en 16%.¹⁶ En España, en 1998, fue de 22.7% en el cómputo global, con 12.9% en los diabéticos de tipo 1, y 24.1% en los diabéticos de tipo 2.¹⁷ En el estudio de Davies y colaboradores, la prevalencia de polineuropatía periférica diabética dolorosa en pacientes con diabetes tipo 2 fue de 26.4%.⁸ El control de la glucemia en diabéticos de tipo 1 disminuye significativamente (78% de reducción de riesgo relativo) la incidencia de polineuropatía simétrica distal, en tanto que en los diabéticos de tipo 2 esa reducción es moderada (5-9%). Esta discrepancia hace patente la diferencia entre la diabetes de tipo 1 y tipo 2, siendo posible que diabéticos de tipo 2 desarrollen una neuropatía a pesar del control estricto de la glucemia.⁹

Pero no todo es tan simple. A la polineuropatía se le puede sumar una reducción de la sensibilidad nociceptiva, secundaria a la degeneración progresiva de los nociceptores y de las fibras finas A δ y amielínicas C por los efectos deletéreos acumulativos de la hiperglucemia durante el tiempo de evolución de la diabetes y la ulceración secundaria del pie, conocido a este conjunto como «pie diabético», el cual incide entre 3.3 y 10% de casos.^{17,18} Los nociceptores y los

receptores térmicos degeneran progresivamente por mecanismos moleculares inciertos, no sólo los que se encuentran en la cubierta cutánea, sino también los de los grupos III y IV en fascias, músculos, ligamentos y articulaciones.¹⁹ La degeneración de fibras nerviosas no mielinizadas se produce en una alta proporción de pacientes diabéticos.¹⁹ La disminución de las terminaciones nerviosas libres epidérmicas y en los tejidos subcutáneos es proporcional a la gravedad de la neuropatía.²⁰

Esa doble naturaleza desmielinizante y axonal ha sido muy discutida, con datos que apuntan hacia la posible combinación de una polineuropatía desmielinizante, sintomática o no, y de una pérdida axonal responsable de buena parte de los síntomas (Tabla 1).^{21,22} En pacientes diabéticos con una neuropatía no dolorosa o hipoestésica, con o sin pie diabético, el umbral de dolor es significativamente más alto que en pacientes no neuropáticos y en controles diabéticos o sanos.¹⁹ Paradójicamente, la reducción o pérdida de sensibilidad superficial y/o profunda no es óbice para que el cuadro pueda cursar con dolor. De hecho, los pacientes con neuropatía diabética pueden aunar en un mismo cuadro la presencia de síntomas «positivos» como el dolor, independiente o no del estímulo, la hipersensibilidad al mismo, la hiperalgesia y/o la alodinia con sintomatología deficitaria «negativa», como el entumecimiento o la pérdida de sensibilidad al tacto, pinchazo, calor o frío. La disminución o ausencia de dolor no tiene por qué corresponder a la mejoría del cuadro, sino ser consecuencia del deterioro neuronal.²³



Neuropatía fibras gruesas	Neuropatía fibras finas	Neuropatía motora
Pérdida sensibilidad (tacto, vibración)	Pérdida sensibilidad (térmica, dolorosa)	Pérdida sensibilidad
0 → +++	0 → +++	0 → +
Dolor + → +++	Dolor + → +++	Dolor 0 → +++
Reflejos N → ↓↓↓	Reflejos N → ↓	Reflejos → ↓↓
Déficit motor 0 → +++	Déficit motor 0	Déficit motor proximal + → +++

Figura 5: Representación esquemática de algunos tipos de neuropatía diabética. Tomada y modificada de: Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. Med Clin N Am. 2004; 88 (4): 947-999. doi: 10.1016/j.mcna.2004.04.009.

Con cierta frecuencia, esa alteración o merma de nocicepción en el paciente diabético no es bien valorada. Sin embargo, de todas las modalidades sensoriales que están afectadas por la diabetes mellitus, el sistema nociceptivo es el más relevante.¹⁹ Tanto los receptores sensitivos periféricos como las neuronas sensitivas en el ganglio de la raíz dorsal no están protegidos por la barrera hematoneural, lo que explica su especial vulnerabilidad en la diabetes al quedar expuestos a factores estresantes metabólicos y oxidativos. En ese sentido, el incremento de la glicosilación y el acúmulo del metabolito reactivo metilglicoxal en los terminales nociceptores provoca la hiperexcitabilidad de éstos, aumentando la expresión y reduciendo la inactivación de las subunidades $\text{Na}_v 1.8$ de los canales de sodio dependientes del voltaje.^{24,25} También es probable que las fibras C, que conducen los estímulos nociceptivos y la información del sistema autonómico, sean como fibras amielínicas más proclives al daño metabólico al carecer del grado de protección y de la suplementación de nutrientes que las células de Schwann, las cuales proporcionan a las fibras mielinizadas.²⁴

De todas formas, hoy en día, quedan muchos puntos oscuros por aclarar. Por ejemplo, no se conoce a partir de qué elevación del umbral de percepción del dolor a la presión aumenta el riesgo de ulceración y/o artropatía de Charcot, ni qué nivel de pérdida de nocicepción resulta clínicamente significativo. Tampoco se sabe si la alteración de la nocicepción es semejante en los tejidos superficiales que en los profundos.

A la sintomatología dolorosa y/o hipoestésica de la PSC se añaden a veces trastornos motores deficitarios propios de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), que se da en 17% de pacientes diabéticos, con un riesgo de padecerla 11 veces mayor en diabéticos que en no diabéticos.²⁶ Ahora bien, hay autores que no encuentran esa correlación y opinan que la concurrencia es casual o producto de etiquetar erróneamente formas diferentes de neuropatía diabética.^{27,28} De hecho, toda polineuropatía en pacientes diabéticos, que no sea distal, simétrica, predominantemente sensitiva o compatible con desmielinización en los estudios de conducción nerviosa, tiende a inducir el diagnóstico de PDIC.²⁹ La sensibilidad en ésta está alterada y, a menudo, es indolora.

Frecuentemente, se encuentran también signos de disfunción autonómica, por la neuropatía autonómica simpática distal que acompaña asiduamente a la PSC,^{30,31} y a los trastornos de la propiocepción (*Tabla 1*).²³ En este terreno, la lesión de las fibras $\text{A}\beta$ facilita la transmisión de estímulos nociceptivos al no cerrar el «*gate control*». La activación de esos mecanorreceptores al tacto puede además percibirse como dolorosa por la reorganización sináptica en asta posterior de la médula entre esas fibras $\text{A}\beta$ y las terminaciones de las neuronas nociceptivas centrales libres tras la degeneración de las fibras C.²³ La *Figura 5* muestra esquemáticamente la traducción clínica de estas formas de neuropatía diabética.

La PSC dolorosa no es la única causa de dolor en las extremidades inferiores de los pacientes diabéticos. Los fenómenos inflamatorios, de las zonas ulceradas, con o sin infección, la vasculopatía periférica, las radiculopatías y las artropatías concomitantes pueden resultar altamente dolorosas, pudiendo coexistir

además en pacientes prediabéticos y diabéticos otras neuropatías no diabéticas u otras condiciones motivadoras de dolor, como la deficiencia de vitamina B₁₂, el hipotiroidismo y el fallo renal.³² Hay que tener en cuenta que la diabetes mellitus induce la producción de quimoquinas y citoquinas inflamatorias a través de varias vías metabólicas.²⁴

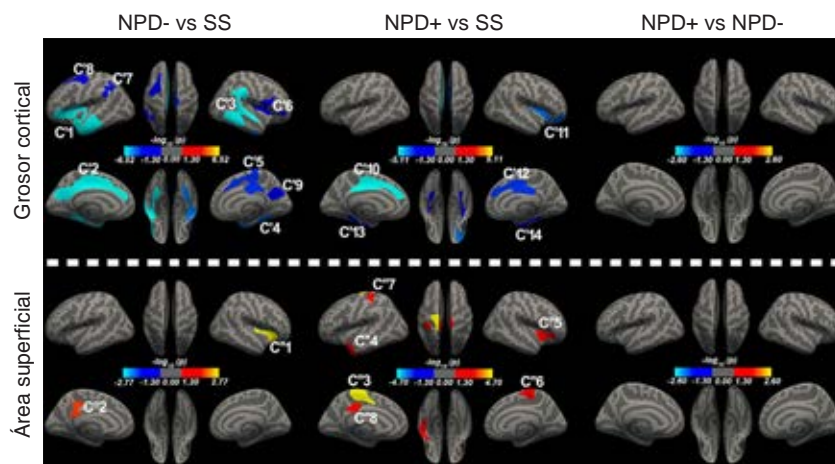
En ese sentido, hay autores que en pacientes diabéticos hospitalizados, encuentran síntomas de dolor crónico en 25% de ellos, en tanto que sólo 8% tiene síntomas neuropáticos típicos en extremidades inferiores.³³ De hecho, los diabéticos, sobre todo de tipo 2, padecen fascitis plantar,³⁴ neuromas de Morton, síndrome del túnel del tarso,³⁵ y artrosis con mayor frecuencia que la población no diabética. En 10% de las neuropatías periféricas en pacientes diabéticos, estas neuropatías no son causadas por la diabetes;³⁶ de igual modo que en poblaciones no diabéticas, 10% de hombres y 12% de mujeres presentan síntomas de dolor neuropático similares a los de la neuropatía diabética.³⁷

TIPOS DE DOLOR EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Tal como se acaba de ver, el dolor en el paciente diabético es una experiencia tremendamente variable y compleja, con componentes de distinto origen, periféricos

Tabla 2: Características clínicas diferenciales del dolor de tipo neuropático y el dolor nociceptivo.		
Características clínicas	Dolor neuropático	Dolor nociceptivo
Causa	Daño al sistema nervioso, usualmente acompañado de cambios mal adaptativos del SN	Daño a tejido actual o potencial
Descriptor	Lancinante, urente, punzante	Agudo, palpitante, presión
Déficit sensorial	Frecuente: adormecimiento, parestesias	Infrecuente: si está, no tiene distribución metamérica
Déficit motor	Puede haber déficit si hay nervios afectados. Disonías y espasticidad si hay lesiones del SNC o periféricas (síndrome dolor regional complejo)	Puede haber debilidad por dolor
Hipersensibilidad	Dolor a menudo evocado por estímulos no dolorosos (alodinia) o respuesta exagerada a estímulos	Poco común, salvo en territorio vecino a la lesión
Carácter	Es frecuente la irradiación distal	Irradiación es poco común y en general proximal a lesión
Paroxismos	Exacerbaciones frecuentes e impredecibles	Poco comunes, asociados con actividad
Signos autonómicos	Cambios de color, temperatura, edema, diaforesis en 30-50% de pacientes	Poco común

Tomada y modificada de: Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. BMJ. 2014; 348: f7656. doi: 10.1136/bmj.f7656.



NPD- = neuropatía periférica diabética no dolorosa; NPD+ = neuropatía periférica diabética dolorosa; SS = sujetos sanos; C1 = lóbulo temporal anterior e ínsula; C2 = córtex cingulado; C3 = lóbulo parietal inferior y lóbulo temporal anterior; C4 = lóbulo temporal medio y giro parahipocampo y giro fusiforme; C5 = lóbulo paracentral y córtex cingulado; C6 = ínsula y giro frontal inferior; C7 = lóbulo parietal inferior; C8 = giro frontal superior; C9 = precuneus; C10 = córtex cingulado; C11 = lóbulo prefrontal e ínsula; C12 = córtex cingulado anterior córtex cingulado medio; C13 = lóbulo temporal medio y giro parahipocampo y giro fusiforme; C14 = lóbulo temporal medio y giro parahipocampo y giro fusiforme.

Figura 6: Comparación del grosor y del área superficial cortical en pacientes diabéticos tipo 2 con neuropatía periférica dolorosa o no, en sujetos sanos y entre ambas categorías de pacientes. La significancia se expresa en escala logarítmica, con valores positivos en colores calientes y valores negativos en colores fríos.

Tomada y modificada de: Zhang Y, Qu M, Yi X, Zhuo P, Tang J, Chen BT, et al. Sensorimotor and pain-related alterations of the gray matter and white matter in type 2 diabetic patients with peripheral neuropathy. *Hum Brain Mapp.* 2019; 1-16. Doi: 10.1002/hbm.24834.

y centrales, a menudo inflamatorio y crónico. Como se puede ver en un estudio realizado por Davies y colaboradores, de los pacientes diabéticos de tipo 2 estudiados, 37% no experimentaba dolor (tal como se ha dicho al comienzo del apartado anterior), 19% tenían dolor neuropático, 37% presentaba dolor no neuropático y en 7% el dolor era mixto. Esto representa que el dolor era neuropático en el 30% de los pacientes con dolor, y no neuropático o mixto en el 70% restante,⁸ lo que supone una constatación ciertamente sorprendente en la atribución y tipificación etiopatogénica del dolor en el paciente diabético.

El dolor neuropático fue lógicamente más frecuente e intenso en pacientes con neuropatías graves en fases avanzadas, asociadas a glucemias altas y larga duración de la diabetes. Sin embargo, en 8% de estos pacientes con síntomas de polineuropatía periférica dolorosa, no se halló evidencia de la existencia de neuropatía.⁸

Entre los pacientes con dolor no neuropático, en 39% era fundamentalmente articular y en 17% su origen era vascular.⁸ Ya se ha hablado de la importancia de fenómenos y condiciones inflamatorios que se insertan con frecuencia dentro de una diabetes, facilitados, ocasionados o inherentes a la misma, y que pueden estar en la base de la complejización del dolor.

Hay que considerar que la hiperactividad espontánea de los nociceptores alterados está al inicio de una sensibilización, primero periférica, y, luego, central,²³ con una reorganización talámica y cortical por plasticidad neural que supone la «centralización nociplástica» del dolor y la incorporación de este tercer componente al cuadro algíco que experimenta el diabético. Ya no se necesitan estímulos periféricos para que persista por sí mismo. Poco se ha estudiado este punto, pero no cabe duda de la más que probable inserción de un componente nociplástico en un proceso crónico, tan complejo y proteico como el que se está analizando.

La resonancia magnética funcional cerebral ha aportado algunos nuevos datos de interés. Se ha podido constatar una conectividad funcional aberrante entre el tálamo y la corteza cerebral en pacientes con neuropatía diabética dolorosa en comparación con individuos sanos.³⁸ En el tálamo se registra una vasodilatación microvascular inductora del incremento de perfusión relacionado con la gran actividad neuronal talámica observada en pacientes con diabetes tipo 1 y PSC dolorosa.^{12,39} En esos pacientes hay una reducción de la materia gris de la corteza somatosensorial primaria y del giro supramarginal en comparación con voluntarios sanos y a diabéticos sin neuropatía. Además, esa pérdida de materia gris talámica es mayor en pacientes con neuropatía diabética dolorosa que en pacientes con neuropatía diabética sin dolor.⁴⁰ La situación es parecida

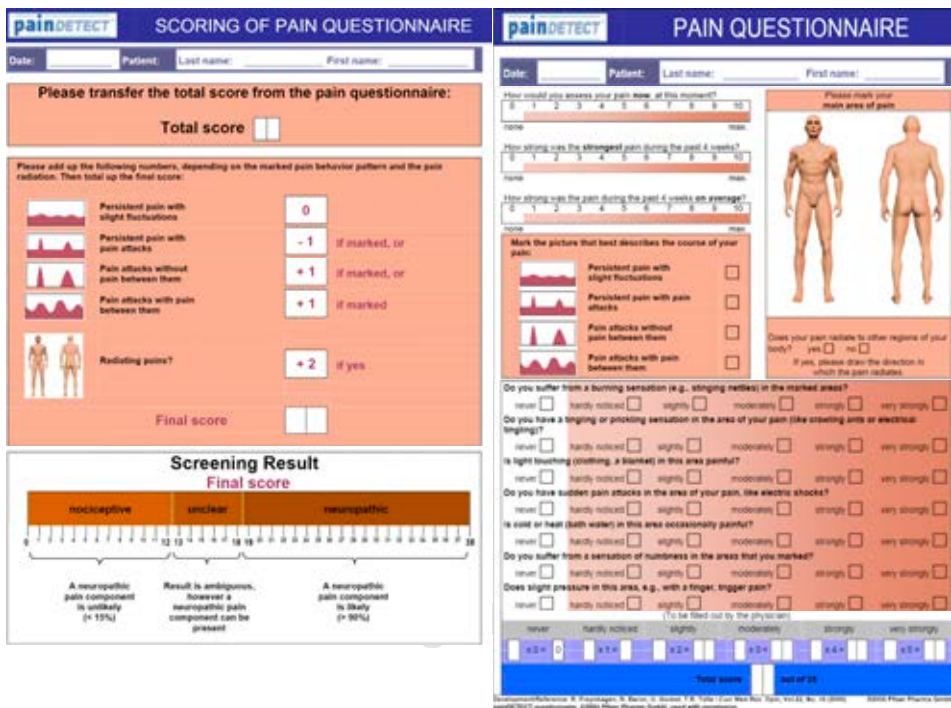


Figura 7: Cuestionario PainDETECT de Freynhagen, et al.⁴⁹

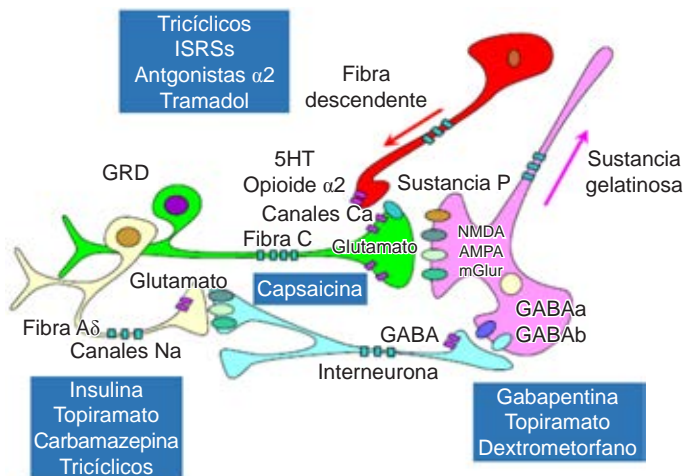


Figura 8: Hay que aplicar diferentes fármacos según los elementos nerviosos involucrados en el mecanismo productivo del dolor.

Tomada y modificada de: Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin N Am.* 2004; 88 (4): 947-999. doi: 10.1016/j.mcna.2004.04.009.

en diabéticos de tipo 2 con neuropatía periférica (Figura 6).⁴¹ Los cambios funcionales marcados y observados en las áreas del sistema nervioso central que procesan las sensaciones nociceptivas se han relacionado estrechamente con el incremento de entradas de estímulos periféricos que tiene lugar en el dolor del diabético.⁴² Los campos receptivos de las neuronas centrales de transmisión nociceptiva se expanden respondiendo a estímulos aplicados en áreas que normalmente no los activan.²⁴ Aunque el mecanismo exacto de estos cambios centrales no está claro, los resultados sugieren que la coexistencia del dolor puede dar lugar a la instauración de una serie de cambios nociplásticos maladaptativos a nivel del tálamo y otras partes de las proyecciones centrales del sistema somatosensorial.⁴³

La distinción entre los diferentes tipos de dolor que pueden incidir en un diabético tiene suma importancia, ya que es imposible instaurar un tratamiento verdaderamente eficaz de la dolencia si no se atiende específicamente a todos y a cada uno de sus diversos componentes. Los fallos terapéuticos observados en múltiples instancias son seguramente debidos a esa falta de discriminación entre los diferentes tipos de dolor presentes. Es, pues, indispensable discernir hasta qué punto hay en ese dolor un componente neuropático o no. Clínicamente, cada tipo de dolor tiene connotaciones clínicas propias que los hacen distinguibles (Tabla 2).⁴⁴ La sensibilidad aumentada a estímulos mecánicos y térmicos es el hecho que discrimina mejor entre pacientes con neuropatía diabética con o sin dolor neuropático.⁴⁵

Son muy útiles y absolutamente recomendables los cuestionarios existentes al respecto. El DN4 (dolor neuropático en 4 cuestiones), que consta de 10 epígrafes: siete referidos a los síntomas y tres a la exploración.^{46,47} La escala

LANSS (por sus siglas en inglés: *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*) en su forma modificada para ser totalmente autoadministrada⁴⁸ y el cuestionario PainDETECT (*Figura 7*) son herramientas eficaces para determinar la participación o no de un componente neuropático en el dolor presente.⁴⁹

ALGO SOBRE EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Como popularmente se ha dicho, a cada cual lo suyo, es decir, el tratamiento a aplicar vendrá determinado y condicionado por los componentes que formen parte de él, su mecanismo y las estructuras afectadas. La *Figura 8* recoge esquemáticamente ese proceso de selección de toda una serie de fármacos según las especificidades de cada dolor. Hay que individualizar y personalizar el tratamiento, ya que, de lo contrario, se está precipitando al fracaso.

CONCLUSIÓN

La algología está aclarando conceptos y posiciones en todos los campos.

Tanto el dolor en general como el dolor en el paciente diabético en particular, no son un fenómeno unitario. Además, del dolor neuropático típico y tóxico de los pacientes diabéticos, hay que considerar frecuentemente un componente nociceptivo y otro nociplástico en esos pacientes, con lo que el dolor resulta mixto en un número no despreciable de casos.

Es imprescindible analizar el cuadro clínico en profundidad y discernir los diferentes componentes del dolor, para que de esta manera se pueda disponer de un tratamiento realmente adecuado y verdaderamente eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. IASP Terminology. Washington DC, USA. International Association for the Study of Pain; 2017 [consultado 07/06/2019]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=57>.
2. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice AS, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016; 157 (7): 1382-1386. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000507.
3. Freynhagen R, Arevalo PH, Calderon-Ospina CA, Chen J, Emril DR, Fernandez VF, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2019; 35 (6): 1011-1018. doi: 10.1080/03007995.2018.1552042.
4. Granan LP. We do not need a third mechanistic descriptor for chronic pain states! Not yet. *Pain*. 2017; 158 (1): 179. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000735.
5. Toda K. Pure nociceptive pain is very rare. *Curr Med Res Opin*. 2019; 35 (11): 1991. doi: 10.1080/03007995.2019.1638761.
6. Chimenti RL, Frey-Law LA, Sluka KA. A mechanism-based approach to physical therapist management of pain. *Phys Ther*. 2018; 98 (5): 302-314. doi: 10.1093/ptj/pzy030.
7. Walton DM, Elliott JM. Clinical model for pattern recognition in pain assessment. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018; 36: 17-24. doi: 10.1016/j.msksp.2018.03.006.
8. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1518-1522. doi: 10.2337/dc05-2228.
9. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril E, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40: 136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
10. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011; 34 (10): 2220-2224. doi: 10.2337/dc11-1108.

11. Miralles-García JM, de Pablos-Velasco P, Cabrerizo L, Pérez M, López-Gómez V; Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Prevalence of distal diabetic polyneuropathy using quantitative sensory methods in a population with diabetes of more than 10 years' disease duration. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57 (9): 414-420. doi: 10.1016/j.endonu.2010.05.006.
12. Shillo P, Sloan G, Greig M, Hunt L, Selvarajah D, Elliott J, et al. Painful and painless diabetic neuropathies: what is the difference? *Curr Diab Rep.* 2019; 19 (6): 32. doi: 10.1007/s11892-019-1150-5.
13. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes.* 1997; 46 (Suppl 2): S54-S57. doi: 10.2337/diab.46.2.s54.
14. Boulton AJ. The pathway to ulceration: aetiopathogenesis. In: Boulton AJ, Connor H, Cavanagh PR (eds). *The foot in diabetes.* 3rd edition. John Wiley, Chichester, 2000, pp. 19-31.
15. Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, Wu J, Wilkinson ID, Tracey I, et al. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 144: 177-191. doi: 10.1016/j.diabres.2018.08.020.
16. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med.* 2004; 21 (9): 976-982. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01271.x.
17. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). Diabetología.* 1998; 41 (11): 1263-1269. doi: 10.1007/s001250051063.
18. Abbott CA, Villeikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care.* 1998; 21 (7): 1071-1075. doi: 10.2337/diacare.21.7.1071.
19. Chantelau EA. Nociception at the diabetic foot, an uncharted territory. *World J Diabetes.* 2015; 6 (3): 391-402. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.391.
20. Ragé M, Van Acker N, Knaapen MW, Timmers M, Streffer J, Hermans MP, et al. Asymptomatic small fiber neuropathy in diabetes mellitus: investigations with intraepidermal nerve fiber density, quantitative sensory testing and laser-evoked potentials. *J Neurol.* 2011; 258 (10): 1852-1864. doi: 10.1007/s00415-011-6031-z.
21. Valls-Canals J, Povedano M, Montero J, Pradas J. Diabetic polyneuropathy. Axonal or demyelinating? *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2002; 42 (1): 3-6.
22. Dunnigan SK, Ebad H, Breiner A, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, et al. Conduction slowing in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2013; 36 (11): 3684-3690.
23. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin N Am.* 2004; 88 (4): 947-999. doi: 10.1016/j.mcna.2004.04.009.
24. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DL. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron.* 2017; 93 (6): 1296-1313. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.
25. Jayaraj ND, Bhattacharyya BJ, Belmadani AA, Ren D, Rathwell CA, Hackelberg S, et al. Reducing CXCR4-mediated nociceptor hyperexcitability reverses painful diabetic neuropathy. *J Clin Invest.* 2018; 128 (6): 2205-2225. doi: 10.1172/JCI912117.
26. Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ayyar DR, Shebert RT, et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol.* 2002; 59 (5): 758-765. doi: 10.1001/archneur.59.5.758.
27. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology.* 2015; 8 (6): 498-504. doi: 10.1212/WNL.0000000000001833.
28. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology.* 2009;73 (1): 39-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a4aa47.
29. Abraham A, Alabdali M, Qrimli M, Breiner A, Barnett C, Katzberg HD, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in diabetes patients. *US Neurology.* 2015; 11 (1): 47-52. doi: 10.17925/USN.2015.11.01.47.
30. Eaton S, Tesfaye S. Clinical manifestations and measurement of neuropathy. *Diabetes Rev.* 1999; 7: 312-325.
31. Vinik AI, Maser RE, Mitchell B, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy: a technical review. *Diabetes Care.* 2003; 26 (5): 1553-1579. doi: 10.2337/diacare.26.5.1553.
32. Benbow SJ, Daousi C, MacFarlane IA. Diagnosing and managing chronic painful diabetic neuropathy. *Diabetic Foot.* 2004; 7 (1): 34-46.
33. Chan AW, MacFarlane IA, Bowsher DR, Wells JC, Bessex C, Griffiths K. Chronic pain in patients with diabetes mellitus: comparison with a nondiabetic population. *Pain Clinic.* 1990; 3: 147-159.
34. Priesand SJ, Schmidt BM, Ang L, Wrobel JS, Munson M, Ye W, Pop-Busui R. Plantar fasciitis in patients with type 1 and type 2 diabetes: A contemporary cohort study. *J Diabetes Complications.* 2019; 33 (10): 107399. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.06.004.
35. Husain A, Meo SA, Omar SA, Habib SS, Al-Drees A. Entrapment of medial plantar nerve [tarsal tunnel syndrome] in type 2 diabetes mellitus: An electrophysiological study. *Int J Diabet Mellitus.* 2009; 1 (1): 40-41. doi: 10.1016/j.ijdm.2009.05.004.

36. Dyck PJ, Katz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993; 43 (4): 817-824. doi: 10.1212/wnl.43.4.817.
37. Harris MI, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1993; 16 (11): 1446-1452.
38. Cauda F, Sacco K, Duca S, Cocito D, D'Agata F, Geminiani GC, Canavero S. Altered resting state in diabetic neuropathic pain. *PLoS ONE*. 2009; 4 (2): e4542. doi: 10.1371/journal.pone.0004542.
39. Selvarajah D, Wilkinson ID, Gandhi R, Griffiths PD, Tesfaye S. Microvascular perfusion abnormalities of the thalamus in painful but not painless diabetic polyneuropathy: a clue to the pathogenesis of pain in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34 (3): 718-720. doi: 10.2337/dc10-1550.
40. Selvarajah D, Wilkinson ID, Maxwell M, Davies J, Sankar A, Boland E, et al. Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2014; 37: 1681-1688. doi: 10.2337/dc13-2610.
41. Zhang Y, Qu M, Yi X, Zhuo P, Tang J, Chen BT, et al. Sensorimotor and pain-related alterations of the gray matter and white matter in type 2 diabetic patients with peripheral neuropathy. *Hum Brain Mapp*. 2019; 1-16. Doi: 10.1002/hbm.24834.
42. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes*. 2015; 6 (3): 432-444. doi: 10.4239/wjcd.v6.i3.432.
43. Tesfaye S, Selvarajah D, Gandhi R, Greig M, Shillo P, Fang F, et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging. *Pain*. 2016; 157 (Suppl 1): S72-S80. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000465
44. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014; 348: f7656. doi: 10.1136/bmj.f7656.
45. Scholz J, Rathmell JP, David WS, Chad DA, Broderick AC, Perros SG, et al. A standardized clinical evaluation of phenotypic diversity in diabetic polyneuropathy. *Pain*. 2016; 157 (19): 2297-2308. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000648.
46. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005; 114: 29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010.
47. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, Rejas J. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (DouleurNeuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007; 5: 66. doi: 10.1186/1477-7525-5-66.
48. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: Validation for use in clinical and postal research. *J Pain*. 2005; 6: 140-158. doi: 10.1016/j.jpain.2004.11.007.
49. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. PainDETECT: A new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 1911-1920. doi: 10.1185/030079906X132488.