

Mecanismos generadores y consideraciones terapéuticas futuras de la polineuropatía diabética dolorosa

Dr. José Alonso Betancourt-Sandoval,^{*,**} Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez,^{***}Dr. Uriah Guevara-López^{****,*****}

* Clínica del Dolor. Hospital General de Culiacán «Bernardo J. Gastelum». Sinaloa, México.

** Departamento de Anestesiología. Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa, México.

*** Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Distrito Federal, México.

**** Director de Educación e Investigación en Salud de la Unidad de Alta Especialidad (UMAE) «Magdalena de las Salinas». Distrito Federal, México.

Solicitud de sobretiros:

Dr. José A. Betancourt-Sandoval.

Aldama y Nayarit S/N

Col. Rosales, 80220, Culiacán, Sinaloa, México.

Tel. (6677) 169815 Extensión 172.

E-mail: alonsobeta@hotmail.com

Recibido para publicación: 15-01-07

Aceptado para publicación: 14-03-07

RESUMEN

La neuropatía diabética dolorosa (NPDD) es una complicación crónica de la diabetes mellitus (DM) observada frecuentemente en la práctica clínica. Se ha reportado que la prevalencia de DM en la población general es del 6.9% y que la prevalencia de NPDD en los pacientes diabéticos es del 20 al 24%. La neuropatía diabética se caracteriza por la presencia de debilidad distal, ausencia de reflejos tendinosos, dolor y pérdida distal de la sensibilidad en extremidades. Estos hallazgos, son el resultado de los diversos mecanismos que se encuentran involucrados en su etiología. Por ello, diversos autores sugieren que el abordaje terapéutico debe fundamentarse en sus mecanismos de producción. El objetivo terapéutico principal de la NPDD es la obtención del control de la glicemia y del dolor. Para alcanzarlo, se ha propuesto el empleo de diversos fármacos entre los que se encuentran: inhibidores de la aldosa-reductasa y de la recaptura de serotonina, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, mexiletina, tramadol, levodopa, ácido gamma-linoléico, ácido alfa-lipoico, dextrometorfan, capsaicina, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, acupuntura, entre otros. Con base en estas consideraciones, nuestro objetivo es proporcionar al lector elementos actuales que faciliten la identificación, evaluación y tratamiento de esta entidad.

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

SUMMARY

Painful diabetic neuropathy (PDN) is a chronic complication of diabetes mellitus (DM). The reported prevalence of DM in general population is 6.9% and the prevalence of PDN in diabetic patients ranges from 20 to 24%. Diabetic neuropathy is characterized by the presence of distal weakness, absence of tendinous reflexes, pain and loss of distal extremities sensitivity. These findings are the final result of a variety of mechanisms involves in its production therefore some authors suggests a mechanism-based pharmacologic approach. The main objective for the treatment of this disease is to control of serum-glucose concentration and pain. To achieve this goal, diverse drugs such as aldolase-reductase and serotonine re-uptake inhibitors, tricyclic antidepressants, anti-convulsivants, mexiletine, tramadol, levodopa, gamma-linolenic acid, alpha-lipoic acid, dexametophan, capsaicine, transcutaneous electric nerve stimulation, acupuncture, among others had been used. For these reasons, our objective is to present to the reader updated information that may help in the identification, evaluation, and treatment of this disease.

Key words: Pain, diabetes, neuropathic, painful neuropathy.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónico-degenerativa cuya frecuencia va en aumento; las complicaciones que la acompañan, tanto agudas como crónicas, afectan a diferentes órganos y sistemas, disminuyendo considerablemente la calidad de vida y el estado funcional de los individuos que la padecen.

La polineuropatía diabética dolorosa (NPDD), es una afectación nerviosa crónica producida por la diabetes mellitus. Esta entidad, se observa frecuentemente en la práctica clínica, tiene diferentes formas de presentación y en algunos pacientes puede ser incapacitante. Los mecanismos que la generan, aún no han sido claramente identificados; sin embargo, numerosas investigaciones han demostrado que la hiperglicemia es el factor desencadenante de la lesión nerviosa. Por tal motivo, diversos autores sugieren que el abordaje terapéutico debe centrarse en este mecanismo de lesión con la finalidad de disminuir la neuropatía.

En relación a la NPDD, en la última década se ha generado una gran cantidad de información acerca de: (a) los cambios que ésta produce en las fibras sensitivas, (b) los mecanismos de producción del dolor y (c) la efectividad de la terapéutica analgésica.

Con base en lo anterior, nuestro objetivo principal es proporcionar al lector elementos actuales que faciliten la identificación, evaluación y tratamiento de esta entidad.

DEFINICIÓN

La NPDD se define como el hallazgo de signos y síntomas que sugieren la presencia de una disfunción nerviosa periférica en un paciente con diabetes mellitus y después de la exclusión de otras causas⁽¹⁾. Por ello, la realización de un examen clínico acucioso, es una práctica que facilita su diagnóstico y su tratamiento posterior⁽²⁾.

Resulta necesario precisar, que la ausencia de sintomatología dolorosa, en un paciente diabético crónico, no constituye un criterio que excluya la presencia de lesión nerviosa (sensitiva, motora o autonómica). Se ha identificado que algunos tipos de neuropatía son asintomáticos⁽²⁾ y posiblemente sean desapercibidas por el clínico.

Diversos autores sugieren que en la NPDD se pueden presentar alteraciones somáticas y/o autonómicas y han propuesto que su diagnóstico requiere la presencia de por lo menos dos de los siguientes criterios: (a) signos, (b) síntomas, (c) anormalidades en la conducción nerviosa, (d) pruebas sensoriales cuantitativas o (e) pruebas autonómicas cuantitativas⁽²⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus se considera un problema de salud pública. Se estima que: (a) en el mundo entre 110 - 120 millo-

nes de personas la padecen, (b) cerca de 62 millones de enfermos, viven en países en «vías de desarrollo» del continente Americano⁽³⁾ y (c) hay más de 14 millones en los Estados Unidos de América⁽⁴⁾.

Aunado a lo anterior, se ha observado un incremento de su prevalencia en la población general (de 4.9% en 1990 a 6.9% en 1999). Se ha reportado que en personas mayores de 69 años su prevalencia es más alta (14.4% en 1999)⁽⁴⁾ y se estima que anualmente mueren 2.8 millones de personas por causas atribuibles a esta enfermedad⁽³⁾.

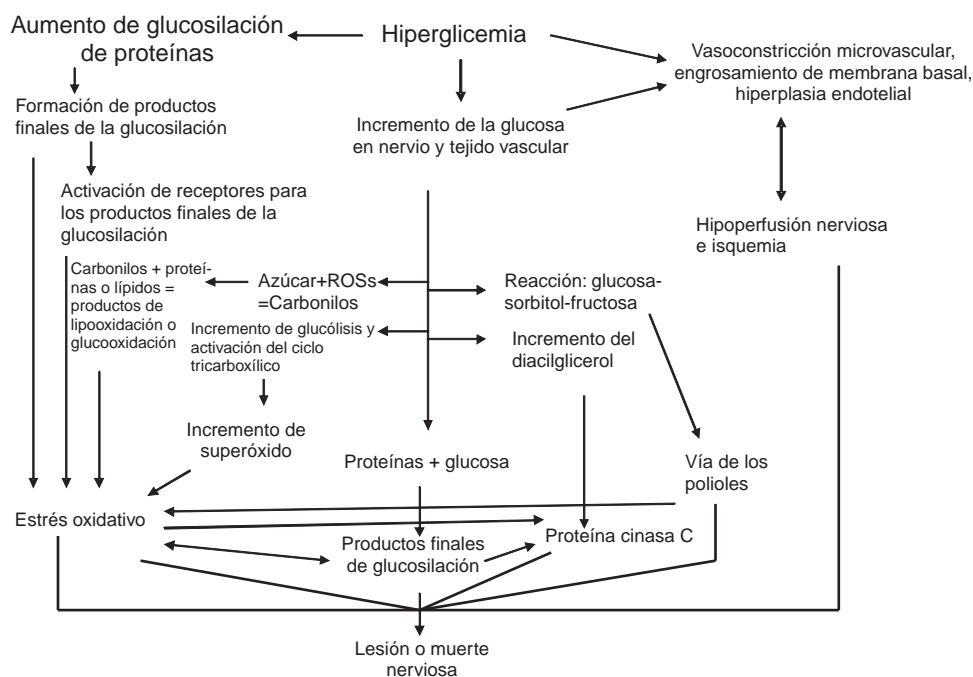
La complicación crónica del diabético, que se observa con mayor frecuencia, es la neuropatía⁽⁵⁾. Esta afección tiene una incidencia anual del 2%⁽⁶⁾ y su ocurrencia se relaciona al incremento de la morbi-mortalidad⁽⁷⁾. Su presentación se asocia con el tiempo de evolución de la enfermedad; se ha documentado que cerca del 50% de los pacientes con un tiempo de evolución mayor a 25 años, posiblemente desarrollarán algún tipo de neuropatía⁽⁸⁾. Partanen y colaboradores (1995), reportaron en un estudio de seguimiento por 10 años en pacientes diabéticos y un grupo control, que el 20% de los diabéticos presentaron neuropatía y en el grupo control ésta ocurrió en el 3%⁽⁹⁾.

La NPDD, es una forma de neuropatía, impacta en forma considerable la calidad de vida de estos pacientes y se ha documentado que tiene una prevalencia en la población general del 20 al 24%⁽⁴⁾. En este sentido, diversos autores sugieren que el descontrol glicémico favorece el incremento de la sintomatología neuropática. Se ha documentado que el pobre control metabólico en pacientes con diabetes tipo 2, está directamente relacionado con el aumento de la neuropatía y que del 43 al 53% de los diabéticos experimentan síntomas dolorosos de las extremidades inferiores a consecuencia del descontrol⁽¹⁰⁾. Por ello, la hiperglicemia ha sido identificada como el principal desencadenante de la NPDD⁽¹¹⁾.

No obstante a que los factores de riesgo asociados al desarrollo de esta entidad aún no han sido claramente documentados, se ha propuesto que: (a) el tiempo de evolución de la diabetes, (b) la edad avanzada y (c) el descontrol glicémico (hemoglobina glucosilada elevada), son elementos de riesgo para la presentación de una neuropatía simétrica sensorial distal y su ocurrencia favorece la presentación de la sintomatología dolorosa del diabético⁽⁴⁾.

MECANISMOS GENERADORES DE LA NPDD

Se han identificado diferentes mecanismos de producción de la NPDD; como lo son: (a) la hiperglicemia, (b) factores vasculares, (c) vías metabólicas (polioles, mioinositol, péptido- C, proteína cinasa C, glucosilación y estrés oxidativo), (d) factores de crecimiento (factor de crecimiento nervioso, factor neurotrófico derivado del cerebro, factores de



(*)ROSs: Especies reactivas de oxígeno.

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la generación de la neuropatía diabética.

crecimiento ligados a insulina, factor de crecimiento específico del endotelio) y (e) mecanismos inmunológicos. Cada uno de estos elementos interactúa con los demás, generando una lesión nerviosa que resultará en el desarrollo de esta complicación crónica del paciente diabético; por ello, se ha sugerido que el tratamiento debe fundamentarse en un abordaje mecanicista (Figura 1)⁽¹²⁾.

Hiperglicemia: La duración y la severidad de la hiperglicemia están relacionadas directamente con la severidad de la neuropatía⁽¹³⁾.

Factores microvasculares: Se ha relacionado a la hiperglicemia con alteraciones en el sistema microvascular y en los nervios periféricos. El incremento en la glicemia favorece el engrosamiento de la membrana basal vascular y la hiperplasia endotelial. Estos elementos producen una disminución de la tensión tisular de oxígeno y por consiguiente hipoxia, generando la aparición de la disfunción neuronal⁽¹⁴⁾.

Vía de los polioles: La glucosa sufre una reducción-oxidativa por medio de la enzima aldosa-reductasa, produciendo sorbitol y NADP. La acumulación de sorbitol (sustancia hiperosmolar) causa daño neuronal por estrés osmótico⁽¹⁵⁾. Estudios preclínicos, han demostrado que esta vía, se encuentra involucrada en la generación de anomalías nerviosas y en la disminución de las velocidades de conducción nerviosa. Estas observaciones, sugieren la posibilidad de que la administración de inhibidores de la aldosa-reductasa disminuyan las alteraciones producidas por esta vía metabólica. Sin embargo, los estudios realizados en huma-

nos, han reportado resultados controversiales; lo anterior se debe a que los niveles de sorbitol y fructosa se incrementaron ligeramente con la inhibición de esta enzima y no se observaron cambios en la severidad de la neuropatía⁽¹⁶⁾.

Mioinositol: La deficiencia en la producción de esta sustancia, se ha relacionado con la aparición de neuropatía. Sin embargo, en un estudio clínico, en el cual se realizaron biopsias de nervios en pacientes sanos y diabéticos, no se observaron diferencias significativas en la concentración del mioinositol de las fibras nerviosas⁽¹⁷⁾.

Glucosilación: La hiperglicemia se origina por formación de los productos finales de la glucosilación avanzada. Se ha reportado que estas sustancias, participan en diferentes mecanismos inmunológicos (inducen a los monocitos y a las células endoteliales e incrementan la producción de citocinas y de las moléculas de adhesión) que participan en la génesis de la lesión nerviosa^(18,19).

Estrés oxidativo: Este fenómeno se define como el estado hipermetabólico ocasionado por la diabetes mellitus que promueve el incremento de la glucosa intracelular y participa en la formación de grupos carbonilos. La unión de estos grupos, a proteínas o a lípidos, produce reacciones de glicooxidación o lipooxidación⁽²⁰⁾. Así mismo, el exceso de glucosa intracelular incrementa la producción de agentes de reducción (NADH y FADH₂) a través de la glucólisis y el ciclo del ácido tricarboxílico⁽¹⁵⁾. Estos cambios bioquímicos, favorecen la continuidad del estado hipermetabólico.

Factores de crecimiento: Las neurotrofinas, son factores de crecimiento que promueven la supervivencia neuronal,

mediante la inducción de la diferenciación morfológica celular. Este fenómeno condiciona: (a) un incremento de la regeneración nerviosa, (b) estimula la expresión de neurotransmisores y (c) altera las características fisiológicas de las neuronas. Por tal motivo, se ha sugerido que el empleo de estas sustancias, posiblemente tenga una aplicación clínica sobre las fibras nerviosas lesionadas. El uso de factor de crecimiento nervioso recombinante humano, ha presentado resultados controversiales y se encuentra aún en etapa preclínica. El empleo de factor neurotrófico derivado del cerebro en animales de experimentación ha reportado resultados prometedores⁽²¹⁾.

Péptido-C: Esta sustancia actúa sobre: (a) la ATPasa de sodio-potasio, (b) en la síntesis de óxido nítrico endotelial, y (c) en la expresión de los factores neurotróficos que influyen en la degeneración nodal nerviosa en diabéticos tipo 1. Así mismo, se ha identificado que se une a factores de transcripción e interviene en la apoptosis celular^(22,23). Por lo anterior, se ha propuesto que este mecanismo de acción, favorece la inhibición del estrés oxidativo y que posiblemente intervenga en la generación de la lesión neuronal.

Proteína cinasa C: Esta familia de 12 isoenzimas son activadas por fosforilación, actúan a nivel intracelular y se unen al diacilglicerol (el cual es un segundo mensajero); participando en la transducción génica, que da origen a la producción de algunos mecanismos involucrados en la generación del dolor neuropático o neurogénico. Se ha documentado que en la hiperglicemia, se presenta un incremento tisular tanto la proteína cinasa C como el diacilglicerol; no obstante, en las fibras nerviosas, las concentraciones de estas sustancias no se modifican⁽¹²⁾. Lo anterior, sugiere que estas diferencias en la concentración (tejido – nervio), posiblemente se encuentren involucradas en la generación de la neuropatía. Se ha identificado que la administración de inhibidores de la proteína cinasa C ($\beta 1$ y $\beta 2$), mejora las velocidades de conducción nerviosa en modelos animales diabéticos y la actividad biológica de la ATPasa de sodio-potasio previniendo la disminución del flujo sanguíneo neuronal⁽¹²⁾.

Mecanismos inmunológicos: Se cree que los diabéticos tipo 2 con neuropatía tienen una inmunoglobulina autoinmune dependiente de calcio e independiente del complemento; la cual induce apoptosis en las células nerviosas⁽²⁴⁾.

EL PAPEL DE LAS ALTERACIONES AUTONÓMICAS

La neuropatía diabética sensorial-motora ha sido identificada como la afectación nerviosa más observada. No obstante, recientemente se ha documentado un incremento en la incidencia de las neuropatías autonómicas en estos pa-

cientes⁽²⁵⁾. Esta disfunción nerviosa, afecta a diversas estructuras anatómicas y promueve el desarrollo de la sintomatología dolorosa atípica.

En este sentido, se ha reportado que: (a) La afectación autonómica cardiovascular, presenta una mortalidad del 27%, a 10 años de inicio de la enfermedad; su incidencia es del 15% en el diabético tipo 1 y del 20% en el tipo 2. Se ha propuesto que existe una asociación entre la enfermedad de arterias coronarias y la neuropatía autonómica cardiovascular⁽²⁵⁾. (b) En la neuropatía autonómica gastrointestinal, la manifestación clínica más observada es la gastroparesia. Esta eventualidad puede afectar desde el esófago hasta el colon y la sintomatología asociada a esta alteración incluye la presencia de: reflujo gastroesofágico, mala absorción intestinal, constipación, dolor abdominal, diarrea e incontinencia fecal⁽¹²⁾. (c) Los cambios autonómicos genitourinarios favorecen la ocurrencia de disfunción sexual e incontinencia urinaria⁽²⁶⁾.

Estos tipos de disfunción autonómica, pueden manifestarse como: dolor torácico, lumbar, abdominal o pélvico recurrente, dolor de hombro (uni o bilateral), epigastalgia, dispareunia, entre otros. Por lo anterior, el dolor atípico en el paciente de riesgo, debe ser estudiado en forma metódica, debido a que su presencia puede ser la manifestación inicial de diabetes mellitus no identificada.

CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

La etiopatogenia de la neuropatía diabética hasta el momento no ha sido bien caracterizada; por tal motivo, las clasificaciones disponibles están basadas en los hallazgos clínicos, anatómicos-clínicos (Cuadro I) y en la severidad de la polineuropatía (Cuadros II y III)^(27,28,2).

DIAGNÓSTICO

La mayoría de las neuropatías periféricas se manifiestan por: (a) alteraciones de la sensibilidad (en guante o en calcetín), (b) dolor, (c) debilidad distal, (d) ausencia de reflejos tendinosos y (e) síntomas autonómicos. No obstante a lo anterior, la evolución clínica puede variar, dependiendo del tipo de lesión nerviosa (sensitiva, motora o autonómica). Por ello, la realización del diagnóstico de neuropatía diabética, en aquellos pacientes con nosologías agregadas, presenta un alto grado de dificultad y debe considerarse después de descartar cualquier otra patología⁽²⁹⁾.

Se ha propuesto, que el abordaje diagnóstico de esta sintomatología, debe sistematizarse mediante la utilización de un proceso que requiere de 3 etapas:

En la **primera etapa** se debe evaluar al paciente mediante la historia clínica, el examen físico y los exámenes de laboratorio (glucosuria, proteinuria, cuenta completa de eri-

Cuadro I. Clasificaciones de la neuropatía diabética.

Clasificación clínica de la neuropatía diabética.		Clasificación anatomoclínica
a) Neuropatías rápidamente reversibles.	a) Polineuropatía	a) Extensión de la polineuropatía diabética
• Neuropatía hiperglicémica	• Sensorial.	• Polineuropatía sensorial simétrica distal
	(1) Sensorial aguda	• Neuropatía de fibras largas
	(2) Sensitivo-motora crónica	• Polineuropatía simétrica dolorosa
b) Polineuropatías generalizadas simétricas	• Autonómica.	• Neuropatía autonómica
• Sensitivo-motoras	(1) Cardiovascular	
• Sensorial aguda	(2) Gastrointestinal	
• Autonómica	(3) Genitourinaria	
c) Neuropatías focales y multifocales	(4) Otras	b) Neuropatías focales y multifocales
• Craneal		• Neuropatía craneal
• Radiculoneuropatía toracolumbar	• Motora proximal (amiotrofia)	• Neuropatía de extremidades
• Focalizada a extremidades	(1) Troncal	• Neuropatía diabética proximal de extremidades inferiores
• Motora proximal o amiotrofia		• Neuropatía troncal
	b) Mononeuropatía	c) Neuropatías no-diabéticas más comunes en el paciente diabético
	• Periférica aislada	• Por presión
	• Mononeuropatía múltiple	• Polineuropatía desmielinizante inflamatoria adquirida
	• Troncal	

Cuadro II. Estadificación de la severidad de la polineuropatía.

N0	No evidencia objetiva de neuropatía diabética
N1	Polineuropatía asintomática
	• N1a: No signos ni síntomas de neuropatía pero anormalidades en las pruebas neurológicas
	• N1b: Anormalidades en velocidades de conducción más anormalidades en el examen neurológico
N2	Neuropatía sintomática
	• N2a: Signos, síntomas y anormalidades en las pruebas
	• N2b: N2a más significativa dorsiflexión de la rodilla
N3	Polineuropatía inhabilitante

trocitos, velocidad de sedimentación de eritrocitos, determinación de hormona estimulante de la tiroides, vitamina B12 y folatos, concentración de glucosa sanguínea, evaluación de la función renal y de la función hepática). Si a pesar de estas consideraciones, la causa de la neuropatía no es del todo clara o en el caso de una presentación atípica, el paciente puede ser referido al neurólogo.

Ante la incertidumbre diagnóstica, se realiza una segunda etapa en la cual se deben evaluar los estudios neurofisiológicos con registros de la estimulación nerviosa distal y proximal (el 80% tienen componente axonal y 20% desmielinizante); igualmente se debe realizar electroforesis de proteínas séricas, determinación de la concentración de enzima convertidora de angiotensina, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antineutrófilos y radiografía de tórax.

Si el diagnóstico aún no es establecido, se realiza una tercera etapa en la que los estudios a solicitar, dependen de los resultados de los estudios neurofisiológicos (daño axonal o desmielinizante). Se sugiere realizar: determinación de proteína de Bence-Jones en orina, curva de tolerancia a la glucosa, examen del líquido cefalorraquídeo (conteo de células, proteínas y bandas oligoclonales), VIH, anticuerpos antineuronales (Hu, Yo), pruebas para la identificación de síndrome de Sjögren y pruebas dirigidas a la búsqueda de alteraciones genéticas. De igual forma, se sugiere investigar la presencia de carcinoma, linfoma o mieloma solitario (mediante estudios radiológicos)⁽³⁰⁾.

Las neuropatías periféricas pueden ser condicionadas por un gran número de nosologías, por tal motivo, la evaluación sistematizada mediante estas etapas de diagnóstico, es indispensable para esclarecer el diagnóstico. En el caso de

la polineuropatía diabética un número importante de los diagnósticos se obtienen durante las dos primeras etapas.

Una variante de la afección nerviosa ocasionada por la diabetes es la neuropatía diabética del plexo lumbo-sacro (Síndrome de Bruns-Garland); en esta forma de presentación, evaluación sistematizada de las manifestaciones clínicas y de los estudios paraclínicos, es fundamental para la realización del diagnóstico. Los hallazgos clínicos a investigar son: el sexo (más frecuente en hombre), semiología del dolor, la evolución de la debilidad muscular y la pérdida de peso (> 10-20 kg). Los estudios paraclínicos incluyen: la electromiografía, velocidades de conducción nerviosa y examen del líquido cefalorraquídeo. La realización de una biopsia del nervio, rara vez ayuda al tratamiento y sólo sirve para hacer diagnósticos diferenciales⁽³¹⁾.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Otras causas de neuropatía periférica aguda son: síndrome de Guillain-Barré, porfiria, difteria, neuropatía sensorial idiopática aguda, pacientes críticamente enfermos, falla renal,

paraneoplasias, enfermedad celíaca, sarcoidosis, HIV, lepra, amiloidosis, enfermedad de Fabry's, neuropatías sensoriales hereditarias, enfermedad de Tangier, neuropatías tóxicas (antirretrovirales, antineoplásicos, antibióticos, alcohol, piridoxina, arsénico, etc.), autoinmunes (neuropatías asociadas con gammapatías monoclonales, lupus, Sjogren's, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, neuropatías por vasculitis) y crioglobulinemia^(29,32).

Diferencias clínicas entre las neuropatías agudas y crónicas

Las características clínicas observadas en las neuropatías sensoriales-motoras agudas o crónicas; se detallan en el cuadro IV⁽²⁾.

ABORDAJE TERAPÉUTICO CONSIDERANDO LOS MECANISMOS GENERADORES

El adecuado control glicémico, puede disminuir el riesgo de neuropatía y de otras complicaciones asociadas a la diabetes mellitus^(4,33,34). Para lograrlo, el tratamiento farmacológico

Cuadro III. Etapas de la neuropatía diabética periférica.

Neuropatía	Cuadro clínico
Sin neuropatía	No evidencia de signos ni síntomas
Neuropatía dolorosa crónica	Quemante, punzante, sensación de puñalada (puntas de agujas), incremento por las noches, reflejos disminuidos o ausentes
Neuropatía dolorosa aguda	Síntomas severos (hiperestesia) seguidos al inicio de la aplicación de la insulina, signos menores o ausentes
Neuropatía dolorosa con pérdida sensorial completa o parcial	Entumecimiento de pies o no síntomas, sensibilidad reducida o ausente, sensibilidad a la temperatura reducida, reflejos ausentes
Complicaciones tardías	Lesiones en pies, deformidades, amputación no traumática

Cuadro IV. Características de las neuropatías sensoriales-motoras agudas y crónicas.

Hallazgo	Agudas	Crónicas
Inicio	Rápido	Gradual
Síntomas	Dolor urente intenso, pérdida de peso	Dolor urente, parestesias, entumecimiento, pérdida de peso inusual
Severidad de síntomas	Severo	Leve a moderada
Signos	Alteraciones sensoriales leves y alteraciones motoras inusuales	Pérdida sensorial en guante o calcetín, ausencia de reflejo Aquiles
Otras complicaciones por la diabetes	Inusuales	Se incrementa la prevalencia
Electrofisiología	Normales o ligeramente anormales	Anormalidades inusuales en nervios motores y sensoriales
Historia natural	Recuperación completa a los 12 meses	Los síntomas y signos pueden persistir intermitentemente por años y presentan el riesgo de ulceraciones en pies

incluye la utilización de inhibidores de la aldosa-reductasa, con la finalidad de reducir la actividad de la vía de los polioles⁽³⁵⁾. El sorbinil es un medicamento de este grupo, que no ha mostrado eficacia clínica; sin embargo, el tolrestat y statil al parecer han reportado resultados prometedores⁽³⁶⁾. Estos últimos, han demostrado lo siguiente: (a) regresión de la lesión anatómica en el nodo neuronal, (b) regeneración de fibras nerviosas y (c) disminución del dolor⁽³⁷⁾.

Se han utilizado una amplia variedad de fármacos para el tratamiento de la NPDD, entre ellos se encuentran: (a) anti-depresivos tricíclicos, (b) inhibidores de la recaptura de serotonina, (c) anticonvulsivos, (d) mexiletina, (e) tramadol, (f) levodopa, (g) ácido gammalinoleico, (h) ácido alfa lipoico, (i) dextrometorfan, (j) capsaicina, entre otros⁽³⁸⁾.

Al comparar los diversos esquemas terapéuticos, no se encontró una diferencia significativa entre gabapentina y amitriptilina⁽³⁹⁾ o entre carbamacepina, nortriptilina y flufenacina⁽⁴⁰⁾. Los resultados sobre la eficacia de fenotolina al momento son inconsistentes⁽⁴¹⁾. En caso del topiramato, se ha observado disminución del dolor pero un 28% de los pacientes se retiraron del estudio por efectos adversos⁽⁴²⁾. La lamotrigina⁽⁴³⁾ y el tramadol⁽⁴⁴⁾, han demostrado ser más efectivos que placebo. El dextrometorfan a dosis altas reduce el dolor pero su empleo se limita debido a los efectos secundarios observados⁽⁴⁵⁾. La oxcarbacepina en un estudio abierto demostró ser eficaz en el tratamiento de neuropatía diabética simétrica y fue bien tolerada a dosis de 900 a 1,200 mg/día⁽⁴⁶⁾.

La gabapentina es un anticonvulsivante estructuralmente relacionado al neurotransmisor GABA, este fármaco ha mostrado alivio del dolor por NPDD y disminución de los trastornos del dormir. Para tal efecto, la dosis diaria es de 900 a 3,600 mg⁽⁴⁷⁾, además es la única con licencia para su uso en el tratamiento del dolor neuropático en el Reino Unido⁽⁴⁸⁾.

La pregabalina ha demostrado una reducción del dolor por NPDD. Este fármaco es un ligando alfa2-delta con actividad analgésica, anticonvulsiva y ansiolítica. Reduce la entrada de calcio a las terminales nerviosas y la liberación de neurotransmisores (glutamato, noradrenalina y sustancia P). Ha mostrado reducción del dolor al compararla con placebo, a dosis de 300 mg/día escalándola en 1 ó 2 semanas^(49,50); además se ha reportado mejoría en el sueño y del estado de ánimo⁽⁵¹⁾.

La lidocaína intravenosa a dosis de 5 mg/kg demostró una reducción significativa del dolor al compararse con solución salina⁽⁵²⁾. Fármacos como la mexiletina también han sido empleados, con resultados poco alentadores⁽⁵³⁾. La utilización de parches de lidocaína al 5%, ha mostrado que después de 3 semanas de tratamiento disminuye el dolor en un 30% en dos tercios de los pacientes tratados y mejoró la calidad de vida⁽⁵⁴⁾.

Recientemente, un grupo de consenso mexicano, interesado en el estudio del dolor, elaboró los «parámetros de práctica para el tratamiento del dolor neuropático». Este grupo realizó una revisión sistematizada de la literatura sobre el tratamiento de diversos tipos de dolor neuropático (entre ellos la NPDD). Al comparar diversos tratamientos para el alivio del dolor por NPDD, en este reporte se identificó que: (a) el control glicérico, (b) anticonvulsivantes (carbamacepina y gabapentina), (c) antidepresivos (amitriptilina, imipramina, clorimipramina y desipramina) son opciones terapéuticas eficaces (mediana y alta eficacia), con buen nivel de evidencia y pocos efectos adversos⁽⁵⁵⁾.

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus es un problema de salud pública, que afecta (a mediano y largo plazo) la calidad de vida de los individuos que la padecen. Un número importante de estos pacientes, desarrollará algún tipo de neuropatía y en algunos casos, esta complicación crónica, será dolorosa.

La NPDD es difícil de diagnosticar, debido a que una amplia gama de nosologías, pueden manifestarse con una sintomatología dolorosa similar. De igual forma, la presencia de dolor neuropático atípico, en un paciente de riesgo, puede ser la manifestación inicial de una diabetes mellitus aún no identificada.

Con base en lo anterior, el protocolo para su diagnóstico, debe fundamentarse en la realización de una historia clínica y un examen físico detallado y se sugiere realizar su diagnóstico después de excluir a otras posibles causas de neuropatía periférica aguda.

Las clasificaciones propuestas para las neuropatías periféricas, presentan puntos de concordancia que nos ayudan a su identificación y al establecimiento de lineamientos dirigidos a su estudio, tratamiento de la investigación clínica y preclínica.

Es preciso recalcar el papel de la hiperglicemia en la NPDD, ya que la lesión nerviosa causada por el descontrol metabólico, pone de manifiesto la importancia de proporcionar un buen control glicémico.

Así mismo, la terapéutica para el alivio del dolor, debe fundamentarse en los diversos mecanismos asociados al desarrollo de esta patología. Por lo que la investigación preclínica y clínica, debe estar orientada a la búsqueda de sustancias que puedan limitar el daño y disminuir la sintomatología dolorosa en este grupo de pacientes.

La prevalencia de diabetes en nuestro país va en aumento, sugiriendo que el número de pacientes con neuropatía (sensitiva, motora o autonómica) tenderá a incrementarse. No debemos olvidar que la NPDD es una enfermedad incapacitante, frecuente en la práctica clínica y que los pacientes que la padecen tienen una disminución considerable de su calidad de vida.

Es necesario reflexionar acerca de las acciones preventivas y educacionales que los médicos mexicanos hemos realizado respecto a esta condición dolorosa. Debemos redoblar nuestros esfuerzos para mejorar nuestros programas de prevención, de detección temprana, de educación al pacien-

te y atención médica continua. Así mismo, debemos considerar que el abordaje terapéutico integral del dolor, va más allá del síntoma. Sólo así, lograremos proporcionarles a nuestros pacientes una atención médica de calidad, informada, cálida y humana.

REFERENCIAS

1. Boulton AJM, Gries FA, Jervell J. Guidelines for the diagnosis and out-patient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998;15:917-931.
2. Boulton AJM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004;27:1458-1486.
3. Aguilar-Rebolledo F. Neuropatía diabética. 2ª edición. Ed. Distribuidora y Editora Mexicana. México. 2004;1:47.
4. Schmaier KE. Epidemiology and impact in quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2002;18:350-354.
5. Yung MJ, Boulton AJM, Macleod AF. A multi-centre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetology* 1993;36:150-154.
6. The diabetes control and complications trial research group. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adult with type 1 diabetes: The diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2001;24:1711-1721.
7. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB. Diabetic neuropathies. *Diabetology* 2000;43:957-973.
8. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabet Metab* 1977;3:97-107.
9. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
10. Spruce J, Potter and D. V. Coppini. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabet Med* 2003;20:88-98.
11. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev* 1999;7:245-252.
12. Duby JJ, Cambell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: An intensive review. *AM J Health Syst Pharm* 2004;61:160-76.
13. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ 3rd., O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy; intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study Cohort. *Diabetes Care* 1999;22:1479-1486.
14. Britland ST, Young RJ, Sharma AK. Relationship of endoneurial capillary abnormalities to type and severity of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1990;39:909-913.
15. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820.
16. Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 2002;50:325-392.
17. Sundkvist G, Dahlin LB, Nilsson H, Eriksson KF, Lindgarde F, Rosen I, Lattimer SA, Sima AA, Sullivan K, Greene DA. Sorbitol and myoinositol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance. *Diabet Med* 2000;17:259-268.
18. King RH. The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. *Mol Pathol* 2001;54:400-408.
19. Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation end products. *J Intern Med* 2002;251:87-101.
20. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications; a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999;48:1-9.
21. Wellmer A, Misra VP, Sharief MK, Kopelman PG, Anand P. A double-blind placebo-controlled clinical trial of recombinant human brain-derived neurotrophic factor (rhBDNF) in diabetic polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6:204-210.
22. Sima AA. C-Peptide and diabetic neuropathy. *Expert Opin Investg Drugs* 2003;12:1471-1488.
23. Cotter MA, Ekberg K, Wahren J, Cameron NE. Effects of proinsulin C-peptide in experimental diabetic neuropathy: vascular actions and modulation by nitric oxide synthase inhibition. *Diabetes* 2003;52:1812-1817.
24. Srinivasan S, Stevens MJ, Sheng H, Hall KE, Wiley JW. Serum from patients with type 2 diabetes with neuropathy induces complement-independent, calcium-dependent apoptosis in cultured neuronal cells. *J Clin Invest* 1998;102:1454-1462.
25. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: Clinical manifestations and measurement. *Diabetes Rev* 1999;7:342-357.
26. Dey J, Shephard DM. Evaluation and treatment of erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2002;77:276-282.
27. Boulton AJM, Malik RA. Diabetic neuropathy. *Med Clin N Am* 1998;82:909-929.
28. Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997;46:2s54-2s57.
29. Sima AA, Pierson CR. Diabetic neuropathy: a heterogeneous, dynamic, and progressive disorder. *J Neurosci Res* 2001;66:1226-1227.
30. Hughes RAG. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002;324:466-469.
31. Llewelyn JG. The diabetic neuropathies: Types, diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:ii15-ii19.
32. Brannagam TH. Peripheral Neuropathy Pain: Mechanisms and Treatment. *J Clin Neuromusc Dis* 2003;5:61-71.
33. Bierhaus A, Humpert PM, Rudofsky G, Wendt T, Morcos M, Hamann A, Nawroth PP. New treatments for diabetic neuropathy: pathogenetically oriented treatment. *Curr Diab Rep* 2003;3:452-458.
34. UK prospective diabetes study group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
35. Clarck CM Jr, Lee DA. Prevention and treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacotherapy* 1994;14:689-607.
36. Gill JS. The efficacy of aldose reductase inhibitor, ponalrestat on diabetic neuropathy. *Diabet Metab* 1990;16:246-302.
37. Van Gerven JM. The efficacy of aldose reductase inhibitors in the management of diabetic complications: Comparison with intensive insuline treatment and pancreatic transplantation. *Drugs Aging* 1995;6:9-28.
38. Simons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2002;15:595-603.

39. Morello CM, Leckbraund 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;159:1931-1937.
40. Gomez-Perez FJ, Hoza R, Rios JM. Nortriptyline fluphenazine vs carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Arch Med Res* 1996;27:525-529.
41. Collins SL, Moore A, McQuay HJ, Wiffen P. Anti-depressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systemic review. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:449-458.
42. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang J, Vinik AI. CAPSS-141 Study Group. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004;63:865-873.
43. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505-509.
44. Harati Y, Gooch C, Swenson M. Double-blind randomized trial tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-1846.
45. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan *versus* placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997;48:1212-1218.
46. Beydoun A, Kobetz SA, Carrazana EJ. Efficacy of oxcarbazepine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2004;20:174-178.
47. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofaldo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-1836.
48. Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A. Gabapentine adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 1996;12:56-58.
49. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-638.
50. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253-260.
51. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-638.
52. Kastrup J, Petersen P, Dejard A, Angelo H, Hilstead J. Intravenous lidocaine infusion: a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Pain* 1987;28:69-75.
53. Jarvis B, Couked AJ. Mexiletine: A review of its therapeutic use in painful diabetic neuropathy. *Drugs* 1998;56:691-707.
54. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, Vaughan JP, Lodewick PA, Dworkin RH. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2004;61:914-918.
55. Guvara-Lopez U, Covarrubias-Gomez A, García-Ramos G, Hernandez-Jimenez S. Parámetros de práctica para el manejo del dolor neuropático. *Rev Invest Clin* 2006;58:126-138.