

Neuropatía Diabética y su Tratamiento

Autor:

Dr. José Ubaldo Ramírez Delgado.

Médico Anestesiólogo a Cargo de la Clínica del Dolor del Hospital Gabriel Mancera, IMSS.

El 50 por ciento de los pacientes diabéticos presenta neuropatía en cualquiera de sus modalidades.

Una neuropatía es un trastorno neurológico funcional o estructural selectivo de fibras o troncos nerviosos múltiples cuyas causas pueden ser variadas. La neuropatía diabética es el motivo más frecuente del dolor neuropático, incluso los pacientes acuden a consulta con esta molestia sin conocer su problema de diabetes. Se considera que 50 por ciento de las personas diabéticas la presentan en cualquiera de sus modalidades, de donde la polineuropatía periférica con diabetes mellitus recién diagnosticada representa el 8 por ciento, cifra que se eleva al 42 por ciento para los pacientes con diabetes de 10 o más años de evolución.^{1,2}

Así pues, el dolor neuropático es uno de los mayores desafíos en el manejo del dolor crónico y una de las áreas más prometedoras en la investigación de la algología. Aunque es muy común observar esta clase de dolor en la práctica clínica, su tratamiento continúa siendo un enorme reto terapéutico.³ La diabetes mellitus afecta a múltiples sistemas orgánicos y provoca en el sistema nervioso ciertas afecciones, entre ellas las neuropatías periférica, autónoma y craneal. A su vez, las neuropatías periféricas se subdividen en polineuropatía distal simétrica, mononeuritis múltiple y mononeuropatía.⁴

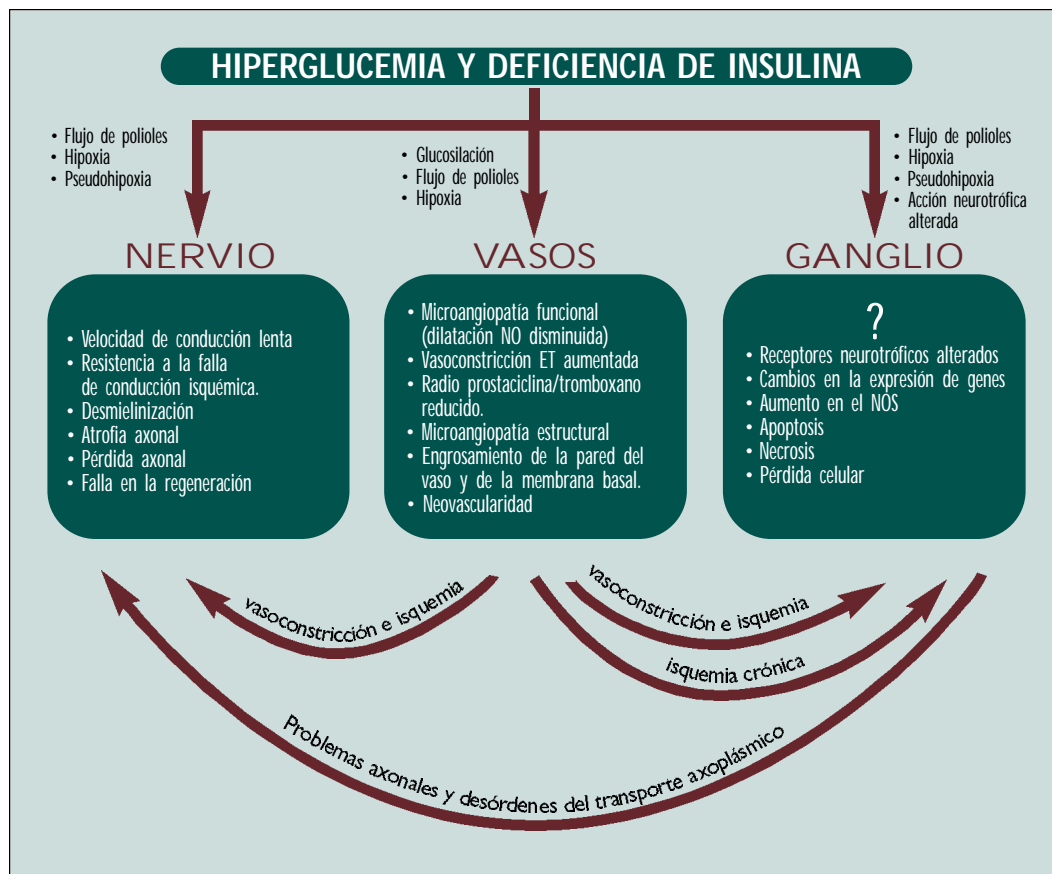
En forma general, las neuropatías diabéticas incluyen tanto a las neuropatías focales como a las polineuropatías (difusas), de modo que los pacientes diabéticos pueden desarrollar polineuropatía dolorosa aguda o subaguda, neuropatía motora proximal, neuropatía autonómica, neuropatía por compresión, neuropatía focal y polineuropatía crónica.⁵

Fisiopatología

La fisiopatología de esta neuropatía se basa en la degeneración axonal y la desmielinización segmentaria, inicialmente en las fibras nerviosas

Bibliografía

1. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL. 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;43:817-824.
2. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
3. Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. *Br. Med. Bull.* 1991;47:644-666.
4. Nicolas A, Weder D, Bosoock D. *Dolor neuropático*. David Bosoock, Alyssa A. LeBel, Bucknam McPeck. Massachusetts General Hospital: Tratamiento del dolor. Madrid, España: Marban Libros, S.L. 1999. Pp. 219-229.
5. Wien TH, Albers JW. Diabetic Neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001 May;12(2):307-20.
6. Zochodne Douglas W. Diabetic Neuropathies: Features and Mechanisms. *Bain Pathology* 1999;9:369-391.
7. Mark S, Lewis C, Statton Hill Jr, Caro A, Warfield. *Síndromes Dolorosos Específicos*. Prithvi Raj: Tratamiento práctico del dolor. Mosby 1993. pp. 321-326.
8. Bird SI, Brown MJ. The clinical spectrum of diabetic neuropathy. *Semin Neurol* 1996;16(2):115-122.
9. Jaffey PB, Gelman BB. Increased vulnerability to demyelination in streptozotocin diabetics. *J Comp Neurol* 1998;73(1):55-61.
10. Jakobsen J, Sidenius P. Decreased axonal transport of structural proteins in streptozotocin diabetics. *J Clin Invest* 1980;66(2):292-297.
11. Prithvi R. *Specific Pain Syndromes: Peripheral Neuropathy*, 2nd Edition. Editorial Mosby Year Book practical management 1992. Pp. 330-332.
12. Max MM. Towards physiologically based treatment of patients with neuropathic pain. *Pain* 1990;42:131-133.
13. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med* 1999;342(14):977-986.
14. Galer BS. Neuropathic pain of peripheral origin: advances in pharmacologic treatment. *Neurology* 1995 Dec;45:517-525.
15. Uriarte BV. Manual clínico de los antidepresivos. *Salvat medicina*, 1a Edición, 1998. Pp. 215-216.
16. De Lille FR, Guevara JUL. Neurofisiología del dolor. *Clínica del Dolor EDIMPLAS*. México 1999. pp. 31-55.
17. Foley KM, Inturrisi CH. Farmacología analgésica en el dolor: principios y práctica. *Clinicas Médicas de Norteamérica*. 1987;2:220-245.
18. Watson CPN, Dabol N. Placebo-controlled evaluation. *Vancouver Canadá* 1996. 8th Congress World Pain.
19. Villoria M. Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. *Madrid Esp. Ed. ELA*. 1a edición, 1994. Pp. 299-333.



Cuadro 1. Desarrollo de la polineuropatía diabética y sus efectos en nervios, vasos y ganglios, resultando en un "ciclo vicioso". (Modificado del original) Zochodne Douglas W. Diabetic Neuropathies: Features and mechanisms. *Brain Pathology* 9: 369-391 (1999).

pequeñas.^{6,7} Este patrón de progresión de la enfermedad, desde un tipo de fibras de un determinado tamaño a otras mayores, es una característica compartida por la neuropatía amiloidea y la enfermedad de Fabry, por lo cual es importante tener en cuenta su diagnóstico diferencial.⁸ Tanto la presencia de la degeneración axonal como de la desmielinización segmentaria se atribuye a cuatro causas:⁴

- La primera es una hipótesis metabólica que se centra en el flujo excesivo de polioles en las células de Schwann y en los axones del tronco nervioso.
- La segunda enfatiza el rol de la isquemia temprana, hipoxia y estrés oxidativo del tronco nervioso.
- La tercera línea de investigación se refiere al papel de la no específica glucosilación de

estructuras proteínicas nerviosas importantes, como los neurofilamentos, en el desarrollo de la polineuropatía.

- La cuarta teoría propone que la polineuropatía diabética puede desarrollarse debido a deficiencias específicas de neurotrofinas o factores de crecimiento que son no neurotróficos.

A pesar de que en las polineuropatías existe cierta evidencia de destrucción autoinmune en los nervios y en los ganglios, esto puede ser muy relevante en la plexopatía focal endosacra. Dichas teorías son aplicables de forma relativa, y utilizadas conjuntamente permiten un mejor entendimiento de los desórdenes neuropáticos.

Puede ser que el dolor en la neuropatía diabética se deba a la aparición de descar-

gas espontáneas procedentes de las fibras pequeñas desmielinizadas en su inicio, para la posterior degeneración axonal y descarga espontánea de las fibras grandes mielinizadas, según se ha demostrado en ratas diabéticas.^{9,10} A ello se suma la hiperglucemia, posibles cambios microangiopáticos y la isquemia, los cuales contribuyen a este síndrome doloroso que culmina en un círculo vicioso y, por tanto, en un difícil tratamiento.

Dentro de los cambios histológicos se hallan la isquemia, inhibición central, edema y degeneración de la placa motora, hiperactividad de neuronas nociceptoras del Sistema Nervioso Central y la aparición de impulsos ectópicos. De esta manera, y de acuerdo a lo explicado, se observa que la neuropatía diabética es una enfermedad compleja y que ninguno de los mecanismos que la causan actúa por sí solo, sino que lo hacen al mismo tiempo y sin correlación cronológica.

Hay diversos tipos de dolor neuropático¹¹ (urente o quemante superficial) y pueden haber paroxismos lancinantes con posible existencia de hiperestesia e hiperpatía. Se cree que el dolor se produce cuando hay regeneración preferencial de fibras pequeñas o pérdida selectiva de fibras largas.¹¹ El dolor puede perpetuarse por las descargas ectópicas de las fibras A beta o por la alteración en péptidos de las fibras aferentes primarias y de las neuronas del asta dorsal.¹²

Diagnóstico

Es necesario realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías que presentan dolor neuropático, por ejemplo, de origen: a) Metabólico: amiloidosis, hipotiroidismo, mieloma múltiple; b) Nutricional: beriberi,

alcohólica, pelagra; c) Tóxico: isoniazida, arsénico, talio; d) Genético: enfermedad de Fabry, neuropatía hereditaria sensitiva y e) Infeccioso: síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La electromiografía (EMG) es útil para valorar el daño y recuperación de las fibras nerviosas, ya que reporta desde la simple desmielinización hasta el daño axonal; la primera se soluciona en pocas semanas y la segunda puede tardar más de un año.

Tratamiento

El tratamiento consiste en un abordaje amplio basado, sobre todo, en la prevención. El control estricto de la hiperglucemia es muy importante, ya que representa un medio para que el médico mejore el sustrato en el desarrollo de esta neuropatía.¹³ Se tiene que establecer la magnitud de la alteración vascular periférica concomitante; el cuidado de los pies es prioritario.

a) Antidepresivos tricíclicos. Son los agentes farmacológicos de primera elección en el tratamiento de la neuropatía diabética.¹⁴ Todos los pacientes se consideran candidatos a ellos, a menos que exista una contraindicación clara como en las personas que toman inhibidores de la MAO o en el caso de que los efectos colaterales los hagan potencialmente intolerables (pacientes de edad avanzada).

Los fármacos de elección son las aminas terciarias, como la amitriptilina, imipramina y doxepina, pero en algunos pacientes no están indicados por el riesgo de disfunción autonómica (íleo paralítico) debido a la alteración primaria o por su efecto anticolinérgico (sequedad de boca, estreñimiento, acomodación visual, trastornos de la micción). De modo que se puede considerar el uso de aminas secundarias como la nortriptilina y la desipramina. ➔

Cuadro 2. Hallazgos Clínicos por Gravedad

Síntomas	Signos
Quemazón o descarga eléctrica Hipersensibilidad Retraso en el comienzo tras la lesión precipitante. Dolor en áreas de hiposensibilidad No detección del avance del daño tisular Dolor constante mayor durante la noche	Hiposensibilidad Alodinia Hiperalgnesia Sumación Cambios vasculomotores asociados
Difícil de tratar	
Síntomas	Características
Dolor evocado referido a la región anestesiada (anestesia dolorosa)	Quemante Desencadenado por estimulación de áreas cercanas o alejadas
Dolor no evocado y no referido a la zona anestesiada Zona límite de hipersensibilidad Alodinia Hiperalgnesia	Disminución de la sensibilidad al estímulo punzante y al frío con la sensibilidad táctil intacta. Sensibilidad en áreas adyacentes a la lesión Dolor producido por estímulos habitualmente no dolorosos Aumento de la sensibilidad a estímulos habitualmente dolorosos
Variabilidad en la tolerancia al dolor	Incremento del dolor con el estrés emocional

Se recomienda iniciar con una dosis baja de 10 a 25 mg al día, incrementándola sin pasar de 75 mg. Es esencial monitorizar el ECG y los niveles séricos durante los aumentos significativos de la dosis. También se utilizan las aminas cuaternarias, que han demostrado su eficacia con menos efectos colaterales y que se pueden indicar en los ancianos y en pacientes con cierta patología cardíaca no complicada.¹⁵

b) Anticonvulsivos

Fenitoína. Fue el primer anticonvulsivo empleado en dolor neuropático. Suele administrarse la misma dosis que para el problema convulsivo, es decir, 100 mg cada 8 hrs; a dosis mayores no se obtiene mejor efecto. Este medicamento deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, pues su metabolización puede estar disminuida.

Carbamazepina. Al igual que el caso anterior, la dosis que se recomienda es similar a la indicada para las crisis convulsivas, de 200 mg cada 8 a 12 hrs y como dosis máxima de 400 mg cada 8 a 12 hrs. Es necesario valorar el funcionamiento hepático durante el primer mes cada semana y vigilarla mensualmente y una vez suspendiendo el tratamiento cuando aparecen reacciones cutáneas o datos clínicos de insuficiencia hepática.

Ácido valproico. Su dosis aconsejada es de 15 mg/kg/día, aumentando a la semana de 5 a 10 mg/kg/día, hasta llegar a la dosis máxima de 60 mg/kg/día, dividida en 8 a 12 hrs. Se debe vigilar el funcionamiento hepático.

Gabapentina. No interactúa con los canales de sodio y, por tanto, difiere de la fenitoína y carbamazepina; no interacciona con fenobarbital, por lo que puede ser utilizada en

combinación con los anteriores, es eliminada exclusivamente por excreción renal. Se recomiendan dosis de 900 a 1,800 mg/día, dividida en dosis de cada 8 a 12 hrs. Como escalamiento para llegar a una dosis eficaz, se puede hacer en un tiempo breve de tres días administrando 300 mg el primer día (una cápsula), 600 mg el segundo (dos tomas) y 900 mg el tercero (en tres tomas). Cuenta con dos presentaciones, cápsulas de 300 y de 400 mg.

Topiramato. Este medicamento bloquea los canales de sodio, potencia la actividad del GABA y antagoniza un subtipo de receptor glutamato, propiedades que no comparte con los anticonvulsivos antes mencionados. Asimismo, se tiene actividad neurotrófica, por lo que podría considerarse de mucha utilidad para el problema de daño neural en la diabetes. Se elimina principalmente por orina del 70 al 97 por ciento, de ahí que en pacientes con insuficiencia renal se observe un incremento significativo. Se aconseja iniciar con dosis de 25 mg por la noche durante la primera semana, con incrementos semanales de 25 mg hasta alcanzar la dosis óptima o la dosis máxima recomendada de 400 mg al día.

c) Anestésico local endovenoso y mexiletina.

El antiarrítmico que ha demostrado eficacia en el dolor neuropático tanto en la neuropatía postherpética como en la neuropatía diabética es la mexiletina. Se indica una dosis prueba de 100 mg de lidocaína en infusión IV durante 10 minutos, si se quita el dolor completamente o casi completamente se comenzará con mexiletina oral (un análogo de la lidocaína) 150 mg/día, aumentando gradualmente la dosis (la media efectiva es de 600 a 900 mg al día). Los efectos secundarios son náuseas e irritación gástrica. Es necesaria la monitorización del ECG en todos los casos cuando se aumentan

las dosis. Por el momento no se cuenta con mexiletina en México.

d) Capsaicina en crema. Se recomienda al 0.025% y 0.075%; se ha usado poco por la intolerancia de los pacientes a la sensación quemante asociada a su aplicación tópica. Como el anterior producto, no existe en nuestro país.

e) AINE's (antiinflamatorios no esteroideos). Su utilidad en el tratamiento del dolor neuropático resulta de su asociación a vitaminas que contienen el complejo B. Se ha propuesto que el metamizol y el paracetamol inhiben la ciclo-oxigenasa con mayor potencia sobre el tejido nervioso, más que otros AINE's.^{16,17} Su eficacia es muy baja.

f) Opioides. Se han empleado en los últimos tiempos. Se ha demostrado que disminuyen el dolor en la neuropatía diabética y postherpética hasta en 60 por ciento; se recurre a opioides de liberación controlada como la morfina y la oxycodona.¹⁸

g) Bloqueos terapéuticos. Los agentes más comunes son anestésicos locales y esteroides.¹⁹ La aplicación de estos bloqueos es de diagnóstico pronóstico; los más usados son ramas de trigémino y ganglio de Gasser, cervical, lumbar, ciáticos y costales.

Del análisis de los diversos tratamientos se deduce que su éxito depende de la indicación precisa que se le da a cada persona y de la reafirmación del control adecuado de la glucemia en el paciente diabético; todo ello sin olvidar que el abordaje es multidisciplinario y que a pesar de la utilidad de los bloqueos, éstos no sustituyen a una buena historia clínica ni a la exploración física apropiada.¹⁹ **DOLOR**