

Atención Primaria de Calidad

GUÍA de BUENA PRÁCTICA CLÍNICA en

Dolor neuropático en el paciente diabético

Atención Primaria de Calidad

Guía de Buena Práctica Clínica en

Dolor neuropático en el paciente diabético

Coordinador Dr. José María Rodríguez Vicente
*Consejo General de Colegios Oficiales
de Médicos de España. OMC*

**Asesor en
la especialidad** Dr. José Ramón González-Escalada
*Jefe de la Unidad Multidisciplinar para el Estudio y
Tratamiento del Dolor del Hospital Ramón y Cajal de
Madrid*

Autores Dr. Fernando Álvarez-Guisasola
*Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud La Calzada II, Gijón, Asturias.
Coordinador Grupo de Trabajo de Diabetes de semFYC*

Dr. Emilio Blanco Tarrío
*Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Coordinador del Centro de Salud de Béjar. Salamanca.
Responsable del Área de Tratamiento del Dolor de
SEMERGEN*

Dra. Juana Sánchez Jiménez
*Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Berja. Distrito AP Ponente, Almería.
Coordinadora Grupo del Dolor de SEMG*



Alberto Alcocer, 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra, pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN:
Depósito Legal: M-2011

ÍNDICE

| | |
|---|-----|
| Prólogos | 5-7 |
| Introducción | 9 |
| Epidemiología y prevalencia de la neuropatía diabética | 13 |
| Diagnóstico de la neuropatía diabética | 31 |
| Tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa | 63 |

PRÓLOGO

La formación continuada de los profesionales sanitarios es hoy una actividad ineludible y absolutamente necesaria si se quiere realizar un ejercicio profesional acorde con la calidad exigida. En el caso del ejercicio médico, una forma de mantener ese alto grado de calidad y responder a las exigencias de la Medicina Basada en la Evidencia es el establecimiento de unas normas de actuación acordes con el conocimiento científico.

Ello es lo que pretenden las «Guías de Buena Práctica Clínica» en los distintos cuadros médicos. Han sido elaboradas por médicos pertenecientes al ámbito de la Atención Primaria, que vierten en ellas la experiencia de su trabajo y larga dedicación profesional y se dirigen a médicos que ejercen en ese mismo medio; por tanto, su contenido es eminentemente práctico y traduce lo que el profesional conoce de primera mano, ayudándole a la toma de la decisión más eficiente.

Dr. Alfonso Moreno González

Presidente del Consejo Nacional de Especialidades Médicas

PRÓLOGO

En los países de nuestro entorno, la profesión médica se halla inmersa en una compleja situación, como consecuencia del nuevo entorno social extraordinariamente cambiante que no ofrece tiempo para la reflexión y el análisis. Pero ¿cuándo no ha sido esto así?

La profesión médica, a través de sus organizaciones profesionales, ha sabido dar prioridad a la formación constante de todos sus miembros y son muchos los ejemplos de esto, como así lo atestigua el éxito de las «Guías de Buena Práctica Clínica» (GBPC). La Organización Médica Colegial (OMC) inició su edición en el año 2004 y desde entonces ha venido poniendo a disposición de todos los médicos estas herramientas de actualización acordes con el conocimiento científico.

Esperamos que estas Guías, de carácter eminentemente práctico, ayuden al profesional a la toma de decisiones, proporcionándole para ello, de manera precisa y esquemática, opciones de actitudes diagnósticas y terapéuticas, basadas en la evidencia científica y en criterios exclusivamente profesionales.

La calidad de sus contenidos viene avalada por los autores de las mismas, todos ellos expertos en la correspondiente materia, además de contar con la colaboración y el sello del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Dr. Juan José Rodríguez Sendín

Presidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos

INTRODUCCIÓN

La custodia asistencial del paciente diabético está circunscrita al ámbito de la Atención Primaria. Es por tanto responsabilidad de los profesionales que trabajan en esta área tener un amplio conocimiento de los factores que influyen en la evolución de esta enfermedad y especialmente de sus complicaciones.

La necesidad de editar una guía dedicada a una de estas complicaciones, la neuropatía diabética dolorosa (NDD), está plenamente justificada si tenemos en cuenta los datos que ofrecen las últimas encuestas realizadas por la Sociedad Española del Dolor sobre las necesidades de formación en dolor neuropático por los médicos de familia y, sobre todo, por las dudas que suscita el manejo y tratamiento de los pacientes con esta patología.

La NDD está encuadrada en el grupo de síndromes en los que el dolor se origina por una lesión o disfunción del sistema nervioso. Lo abigarrado de los síntomas clínicos con los que se manifiesta y la falta de respuesta a los analgésicos convencionales son los principales motivos que señalan los médicos de Atención Primaria como causas de la dificultad para su correcto diagnóstico y tratamiento. A pesar de ser una complicación que afecta a un gran número de la población diabética, es muy posible que un mayor conocimiento del síndrome podría contribuir a cuantificar de forma más aproximada su verdadera incidencia.

El abordaje terapéutico de los pacientes afectados sigue siendo un reto clínico no definitivamente resuelto. Los resultados variables y en general parciales obtenidos con las distintas alternativas de tratamiento explican la importante variabilidad de práctica clínica en el abordaje de este trastorno. El análisis de las distintas opciones terapéuticas en condiciones de práctica clínica rutinaria puede ser una valiosa fuente de información para deducir la efectividad analgésica de las terapias existentes, la tolerabilidad, la manejabilidad clínica, la adherencia terapéutica y otros resultados de interés para los médicos que atienden habitualmente a estos pacientes. Este conocimiento puede ayudar a optimizar el abordaje terapéutico de la NDD, generando con el paso del tiempo evidencias que racionalicen la toma de decisión terapéutica de los profesionales.

Crear pautas unificadas tanto en la evaluación del paciente con NDD como en las terapias que tienen más evidencia de eficacia para tratar el dolor y, sobre todo, buscar indicaciones claras de cómo utilizar estas herramientas, son los principales objetivos de esta guía.

La guía ha sido confeccionada por médicos de Atención Primaria con amplia experiencia en el enfoque y tratamiento del paciente con dolor crónico. Nadie mejor que ellos para conocer en profundidad el problema que suscita en las consultas diarias el paciente con NDD y para incidir en las dudas y los interrogantes que suscita esta patología entre los compañeros de su mismo ambiente de trabajo.

La guía se ha dividido en tres capítulos: en un primer capítulo se analiza la epidemiología y etiopatogenia de la NDD. En el segundo capítulo se describen sus manifestaciones clínicas, las herramientas que pueden ayudar al diagnóstico y evaluación de los pacientes, incidiendo en los principales síndromes y la morbilidad asociada, así como en los factores que pueden influir de forma positiva o negativa en la aparición de esta complicación. En el tercer capítulo se analizan las distintas armas terapéuticas que disponemos para tratar de forma más eficaz la NDD en la actualidad, analizándose también las maniobras que pueden prevenir su aparición.

Junto al interés que para el colectivo profesional pueda tener esta «Guía de Buena Práctica Clínica en la NDD», se ha tratado de facilitar la reflexión individual de los médicos de Atención Primaria sobre la detección precoz del síndrome y la correcta evaluación del paciente, y también, mediante la inclusión de algoritmos específicos, se ha intentado facilitar su práctica clínica aconsejando la mejor opción terapéutica en las distintas tomas de decisión clínica con estos pacientes.

Dr. José Ramón González-Escalada

Jefe de la Unidad Multidisciplinar para el Estudio y Tratamiento del Dolor del Hospital Ramón y Cajal de Madrid

Epidemiología y prevalencia de la neuropatía diabética

Dr. Fernando Álvarez-Guisasola

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Centro de Salud La Calzada II, Gijón, Asturias.

Coordinador Grupo de Trabajo de Diabetes de semFYC

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es la principal causa de ceguera en edad laboral, amputación no traumática de miembros inferiores y enfermedad renal crónica que precisa terapia renal sustitutiva. En España afecta a más del 13% de la población adulta mayor de 18 años y su prevalencia no ha dejado de incrementarse en los últimos años. Al menos el 90-95% de los diabéticos padecen diabetes tipo 2, que se caracteriza por ser una enfermedad metabólica crónica, progresiva, determinada por la presencia de hiperglucemia crónica. Aunque la resistencia a la acción de la insulina y la secreción inadecuada de la misma son sus dos defectos fundamentales, se asocian también otra serie de factores que contribuyen al estado hiperglucémico, como son el incremento de la secreción de glucagón, el incremento de la producción hepática de glucosa, la alteración del efecto de las incretinas, la alteración de la secreción de amilina, así como alteraciones relacionadas con la sensación de saciedad y la ingesta. La resistencia a la insulina está presente durante años

previo al diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, se mantiene la euglucemia mediante una hiperinsulinemia compensadora. Con el tiempo, la capacidad de secreción de insulina de las células beta pancreáticas disminuye hasta ser incapaz de vencer tal resistencia, comenzando la fase de hiperglucemia franca. El fallo de la célula beta está mediado tanto por factores genéticos como ambientales, así como por la lipoglucotoxicidad crónica. De acuerdo con la OMS y la Sociedad Americana de Diabetes (ADA), el diagnóstico de diabetes se basa en la presencia de una glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dl, un nivel de hemoglobina glucosilada igual o mayor al 6,5%, una glucemia igual o superior a 200 mg/dl tras una sobrecarga oral de glucosa o una glucemia al azar superior a 200 mg/dl en presencia de síntomas de hiperglucemia.

Entre sus complicaciones, la diabetes afecta de forma específica al sistema nervioso periférico en su totalidad (somático y autónomo), denominándose neuropatía diabética.

Es preciso diferenciar el concepto «dolor neuropático» de la «neuropatía diabética»; así, se define al dolor neuropático como el dolor que aparece como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial, provocando alteraciones fisiológicas, histológicas y funcionales en las vías de conducción nerviosa debido a las descargas neuronales mantenidas que favorecen la cronicidad de dicho dolor. El dolor neuropático es un dolor crónico de gran

intensidad, frecuentemente refractario y que se asocia a comorbilidad y síntomas a otros niveles, como alteración del sueño, trastornos psicológicos, pérdida de la capacidad laboral, etc. El dolor neuropático puede asociarse a diferentes enfermedades muy heterogéneas, de las que la diabetes mellitus forma parte a través de la neuropatía diabética. Aunque el tratamiento etiológico de la enfermedad causal es básico, en muchas ocasiones el dolor se perpetúa en el tiempo y constituye un desafío terapéutico complejo que involucra a diversos profesionales. Se define a la neuropatía diabética (ND) como la presencia de síntomas y/o signos de disfunción de los nervios periféricos en personas con diabetes tras descartarse otras causas.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

La afectación del sistema nervioso periférico y autónomo es probablemente la complicación más frecuente de la diabetes en los países occidentales. La neuropatía diabética se clasifica en diferentes síndromes de acuerdo con su distribución y afectación neurológica, y tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2 su prevalencia varía en función de la duración y la severidad de la hiperglucemia.

Se estima que afecta en su forma clínica o subclínica a entre el 10 y el 100% de los pacientes con DM, dependiendo de los criterios diagnósticos o el tipo de población analizada. La prevalencia está en función de la duración de la DM, pero podríamos afirmar de

manera razonable que aproximadamente el 50% de los pacientes con diabetes desarrollará una ND. La prevalencia de ND dolorosa afectaría al 11% de los pacientes diabéticos con afectación nerviosa, aunque algunos estudios la sitúan en torno al 10-20% del total de pacientes con diabetes.

La prevalencia e incidencia de ND puede reflejarse en base a los siguientes estudios:

- En un estudio de seguimiento de 4.400 pacientes con DM seguidos durante 25 años, en el que la neuropatía se definió como disminución de la sensibilidad en los pies y la disminución o ausencia del reflejo aquileo, el desarrollo de ND se correlacionó positivamente con la duración de la enfermedad y el 50% de los pacientes presentó neuropatía.
- En otro estudio con base en una comunidad del noroeste de Inglaterra sobre 15.692 diabéticos, la prevalencia de ND clínica, definida por pérdida de la sensibilidad térmica, vibratoria y de presión, fue del 49%, mientras que la prevalencia de síntomas de neuropatía dolorosa fue del 34%. El riesgo de neuropatía dolorosa era mayor en la diabetes tipo 2, en las mujeres y en la etnia asiática.
- En un estudio transversal multicéntrico sobre 6.487 diabéticos en el Reino Unido, la prevalencia global de ND fue del 28,5%. Existía una estrecha correlación con la duración de la enfermedad, de

manera que alcanzaba el 44% en los individuos del grupo etario de 70 a 79 años. La ND se diagnosticó basada en ausencia o disminución de la sensibilidad vibratoria, a la presión y térmica en el primer dedo.

- Dos estudios han evaluado la incidencia de nuevos casos de ND. En uno de ellos, 231 pacientes con DM fueron seguidos durante una media de 4,7 años, con una incidencia de nuevos casos de neuropatía sensitiva distal simétrica de 6,1 por 100 personas/año. Como era de esperar, la incidencia se asoció con los niveles de HbA1c. Otro estudio similar en diabéticos tipo 1 presentó una tasa similar. La incidencia se incrementaba en presencia de hipertensión arterial (riesgo relativo 4,1).
- En el estudio UKPDS sobre 3.867 diabéticos con diagnóstico reciente de su enfermedad, que fueron asignados aleatoriamente a un brazo de tratamiento intensivo (sulfonilureas o insulina) frente a un brazo de intervención convencional, tras 10 años de seguimiento se detectó ausencia de reflejo aquileo como signo de ND en el 35 y 37% de los sujetos, respectivamente.

En España, la prevalencia de polineuropatía diabética es, según la Encuesta Nacional de Salud, del 22%, incrementándose con la edad, siendo menor del 5% entre los 15 y 19 años, y alcanzando el 29,8% entre los 70 y 74 años. Según el tiempo de evolución de la enfermedad, la ND se presenta en el 14,2% de los diabéticos con menos

de 5 años de evolución, aumentando a más de un 40% cuando su evolución es superior a 10 años.

La alta tasa de ND condiciona una elevada morbilidad, que incluye las infecciones recurrentes de las extremidades inferiores, las ulceraciones y las amputaciones secundarias a este proceso. Así, el riesgo de aparición de úlceras en los pies es tres veces superior en los diabéticos con ND asociada, siendo el factor de mayor morbilidad y el responsable del 40% de las amputaciones no traumáticas.

CLASIFICACIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

La ND se clasifica en diferentes síndromes clínicos que se resumen en las tablas 1 y 2 siguiendo diferentes criterios.

Tabla 1. Clasificación de la neuropatía diabética

Neuropatía dependiente de la longitud del nervio y la duración de la diabetes

- Polineuropatía diabética (somática y autonómica)*.
- Polineuropatía de fibras delgadas.

Neuropatía independiente de la longitud del nervio

- Neuropatía oculomotora.
- Radiculoneuropatía toracolumbar.
- Radiculoplexoneuropatía lumbosacra.
- Neuropatías por atrapamiento (nervio mediano, cubital, peroneo).
- Neuropatía isquémica de los miembros inferiores.
- Neuropatía hipoglucémica.

* Aunque la alteración neural en la polineuropatía diabética es a la vez somática y autonómica, ambas alteraciones se consideran por separado.

Tabla 2. Tipos de neuropatía diabética

| Crónicas | Agudas | Asimétricas |
|--|---|--|
| - Polineuropatía sensitivomotora distal simétrica. | - Polineuropatía dolorosa aguda. | - Polirradiculopatía diabética. |
| - Neuropatía sensitiva distal. | - Asociada a pérdida de peso o mal control glucémico. | - Radiculopatía lumbosacra. |
| - Neuropatía autonómica. | - Asociada a corrección rápida de la glucemia. | - Radiculopatía torácica. |
| - Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. | | - Radiculopatía craneal. |
| | | - Mononeuropatía por infarto nervioso. |
| | | - Mononeuropatía compresiva. |

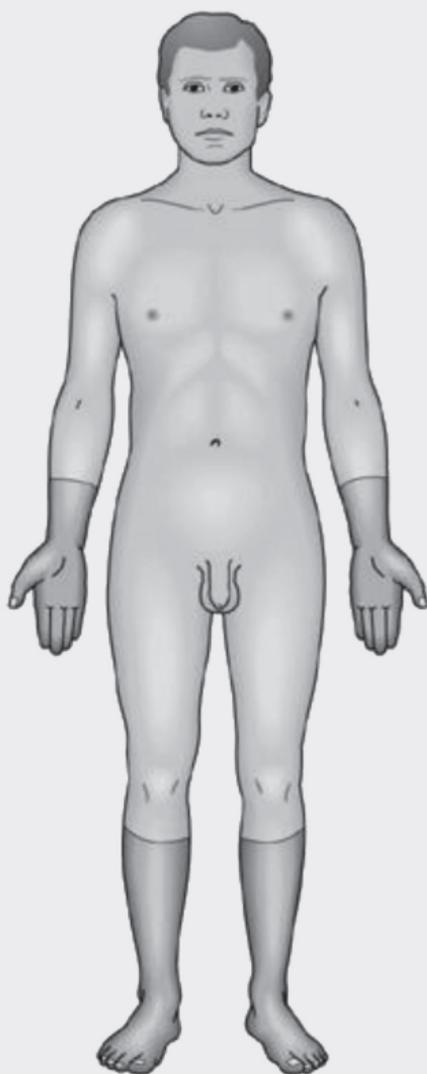
En algunos estudios, aproximadamente el 50% de los pacientes con diabetes tenía polineuropatía distal simétrica, un 14% eran sintomáticas y un pequeño porcentaje presentaba dificultades en la marcha. Otras neuropatías incluían neuropatía del mediano (25%), neuropatía autónoma (7%) y otras neuropatías, incluyendo la polirradiculopatía torácica, lumbar y las mononeuropatías craneales (3%).

POLINEUROPATÍA SIMÉTRICA

La polineuropatía sensitivomotora distal simétrica es la forma más común de ND y ha sido considerada en muchas ocasiones sinónimo de neuropatía diabética. Se caracteriza por una pérdida progresiva de la sensibilidad distal que se correlaciona con la pérdida de los axones sensitivos, seguido en casos más severos de debilidad motora y pérdida de los axones motores.

La clásica afectación en guante y calcetín es típica de esta alteración (figura 1).

Figura 1. Distribución típica de la polineuropatía sensitivomotora distal simétrica



NEUROPATÍA AUTÓNOMA

La neuropatía diabética autonómica es una complicación frecuente en la DM. Se diagnostica frecuentemente por exclusión y puede pasar desapercibida dada su afectación multiorgánica y desarrollo insidioso. Puede, sin embargo, causar disfunción severa de un único órgano. Entre los problemas que pueden ocurrir están la hipotensión postural, gastroparesia y enteropatía con estreñimiento o diarrea. Puede ser responsable de la aparición de disfunción eréctil en un 50% de los hombres diabéticos tras 15 años de evolución de la enfermedad.

POLIRRADICULOPATÍAS

La DM puede afectar a las raíces nerviosas a uno o varios niveles, a nivel torácico o lumbar, con la consecuente degeneración axonal. Los diferentes subgrupos de afectación se presentan como distintos síndromes, aunque mantienen algunas características comunes, como la afectación de pacientes habitualmente ancianos, con coexistencia de polineuropatía periférica y la presencia de debilidad y atrofia en el territorio de inervación de una o más raíces nerviosas contiguas. La forma más común de polirradiculopatía diabética es un síndrome denominado amiotrofia diabética o radiculopatía lumbar. La amiotrofia diabética se presenta como dolor de características agudas, asimétrico, seguido de debilidad que afecta a la región proximal del miembro inferior asociado a fallo autonómico y pérdida de peso. El proceso se desarrolla durante meses y suele

seguirse de una recuperación completa en la mayoría de los pacientes. El mismo proceso puede ocurrir en el miembro contralateral al cabo de días o meses. El diagnóstico se basa principalmente en la presencia de síntomas compatibles en un individuo con DM previamente conocida. Los estudios electrofisiológicos y de neuroimagen descartarán otros procesos.

La *polirradiculopatía torácica*, aunque menos frecuente que la forma lumbar, puede provocar síntomas severos. El paciente refiere presencia de dolor abdominal, ocasionalmente irradiado en cinturón, y muchos son estudiados desde el punto de vista gastrointestinal para descartar otras causas de dolor.

Otro proceso infrecuente pero identificable es la *polirradiculopatía diabética difusa*, que se presenta con afectación múltiple y pérdida severa de peso, con depresión y que se conoce como caquexia diabética. Más frecuente en varones de mediana edad en tratamiento con antidiabéticos orales. Se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes.

MONONEUROPATÍAS

Existen dos tipos descritos, las craneales y las periféricas. Las *mononeuropatías craneales* ocurren más frecuentemente en los pares nerviosos oculomotores, especialmente el III, IV y VI par, provocando dolor unilateral, ptosis y diplopía, sin apenas afectación de la función pupilar. La parálisis facial o de Bell también es más frecuente en diabéticos. La *mononeuropatía*

periférica más frecuente es la que afecta al nervio mediano a nivel de la muñeca y podría llegar a afectar hasta una tercera o cuarta parte de los pacientes con diabetes. Otras formas menos frecuentes afectan al femorocutáneo (meralgia parestésica), nervio cubital y ciático poplíteo externo.

ETIOPATOGENIA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

Los estudios epidemiológicos han identificado que la duración y severidad de la hiperglucemia es el factor de riesgo fundamental en el desarrollo de ND tanto en pacientes con DM tipo 1 como tipo 2. Otros factores de riesgo también relacionados son la dislipemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo.

Algunos estudios recientes han identificado a determinados factores de riesgo vascular: triglicéridos elevados, índice de masa corporal, tabaco y presencia de hipertensión, muchos de ellos marcadores de resistencia a la insulina, como claramente involucrados en el desarrollo de ND a igualdad de control glucémico, y apoyan la idea emergente de que los factores de riesgo vascular están también ligados al desarrollo y progresión de la ND. Además, la presencia de enfermedad cardiovascular se asocia con un riesgo doble de desarrollar ND.

FACTORES METABÓLICOS

El mecanismo mediante el cual la pérdida del control glucémico y los factores de riesgo vascular con-

ducen al desarrollo de ND no está claramente definido y se han involucrado diferentes factores metabólicos, que incluyen:

- Acumulación de productos finales de la glucosilación avanzada.
- Acumulación de sorbitol.
- Alteración de la vía de la hexosamina.
- Alteración de la vía de la proteína kinasa C.
- Activación de la vía de la polipolimerasa.
- Incremento del estrés oxidativo.

Productos finales de glucosilación avanzada

La glucosilación de proteínas del plasma y los tejidos induce la formación de estos productos, que juegan un importante papel en el desarrollo de las complicaciones microvasculares de la diabetes. El incremento de estas sustancias afecta al colágeno tisular, favoreciendo la lesión microvascular. También se comportan como factores proinflamatorios, incrementan la permeabilidad vascular, la actividad procoagulante y la expresión de las adhesinas.

Sorbitol

La metabolización del exceso de glucosa utilizando la vía de la aldosa reductasa la convierte parcialmente en sorbitol, cuyo acúmulo interfiere con el metabolismo celular y predispone al estrés oxidativo. Esto es

especialmente significativo en los nervios periféricos y la retina, donde la acumulación de sorbitol incrementa la osmolaridad celular y disminuye el mioinositol celular.

Hexosamina

El exceso de glucosa utiliza la vía de la hexosamina, cuyos productos de degradación alteran factores de transcripción esenciales para el normal funcionamiento celular. En consecuencia, se produce daño celular e incremento del estrés oxidativo.

Polipolimerasa

La enzima nuclear poli (ADP-ribosa) polimerasa se activa en respuesta a la hiperglucemia. Su exceso de activación induce la producción de radicales libres y la formación de productos finales de glucosilación avanzada.

Estrés oxidativo

Como ya se ha reseñado, la hiperglucemia activa diferentes vías metabólicas de las que su resultante final es el incremento del estrés oxidativo. El estrés oxidativo proporciona un mecanismo unificador para provocar daño neural y desarrollar ND. En apoyo del papel del estrés oxidativo en la patogenia de la ND, los pacientes diabéticos que son tratados con antioxidantes muestran mejoras clínicas significativas en sus síntomas y déficits neuropáticos.

PAPEL DE LA ISQUEMIA

La isquemia nerviosa ha sido invocada en la patogenia de la polineuropatía diabética debido a la presencia de engrosamiento de la pared de los vasos endoneurales y las oclusiones vasculares en autopsias. Además lo apoyan las evidencias clínicas y morfológicas, incluyendo la reducción de la tensión de oxígeno endoneural detectada en los nervios surales de los pacientes con diabetes y polineuropatía avanzada.

Así se ha detectado que los pacientes con diabetes tipo 2 y ND presentan vasculitis de pequeño vaso en sus nervios.

En general, se considera que existe un componente isquémico en el desarrollo de la ND y así se ha visto que la mejora de la conducción nerviosa también corrige la reducción del flujo sanguíneo nervioso.

Los factores isquémicos y metabólicos pueden conjugarse, pues la isquemia por sí misma tiene consecuencias metabólicas que pueden ser incrementadas por la deficiencia de insulina y la hiperglucemia.

PAPEL DE LOS MECANISMOS DE REPARACIÓN DE LAS FIBRAS NERVIOSAS

La reparación de los nervios periféricos está alterada en los pacientes diabéticos. Lo cual podría estar en relación con la pérdida de péptidos neurotróficos

que normalmente son responsables de la reparación, regeneración y mantenimiento de las fibras nerviosas. Adicionalmente, la insulina también funciona como factor neurotrófico para las neuronas periféricas y su pérdida podría comprometer la viabilidad y reparación nerviosa.

PREVENCIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

CONTROL GLUCÉMICO

La mejora del control glucémico mejora la función nerviosa de los pacientes con DM. El papel de la mejora del control glucémico en la prevención de la neuropatía diabética y en el enlentecimiento o detención de su progresión ha sido firmemente establecido a raíz de la publicación del estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*).

El DCCT evaluó en pacientes con diabetes tipo 1 el efecto de una terapia intensiva frente a convencional en la aparición de complicaciones; tras 5 años de tratamiento y una diferencia del 2% en la HbA1c entre ambos grupos, el riesgo de desarrollo de neuropatía disminuyó entre un 60 y un 70%, tanto cuando se valoró mediante examen clínico como cuando se hizo mediante estudios de conducción nerviosa o estudios de los nervios autonómicos. Así, la incidencia de neuropatía clínica se redujo un 64% en el grupo de terapia intensiva y hasta un 67% en el grupo de prevención primaria. La terapia intensiva también redujo en un

44% la incidencia de alteraciones en la conducción nerviosa y un 53% en la disfunción autonómica.

Estos datos confirman que la mejora del control metabólico en los diabéticos tipo 1 reduce significativamente el riesgo de desarrollar ND tanto somática como autonómica.

En la diabetes tipo 2, las observaciones sugieren, aunque no prueban, que la mejora del control metabólico podría prevenir el desarrollo de ND. En el estudio UKPDS, en el que se siguió a 3.867 pacientes con DM tipo 2 recién diagnosticados y que fueron asignados a una rama de control intensivo frente a otra de control convencional, tras 10 años de seguimiento, los pacientes en tratamiento intensivo tuvieron una reducción del riesgo del 25% para el desarrollo de complicaciones microvasculares, pero la mayoría del impacto se hizo a expensas de la retinopatía, sin una clara significación en la prevención de neuropatía. Sin embargo, a los 15 años de seguimiento la percepción sensorial en las piernas estaba significativamente preservada en el grupo de control intensivo.

FACTORES DE RIESGO VASCULAR

La asociación de los diferentes factores de riesgo vascular con la neuropatía sugiere que el tratamiento de la hiperlipemia y la hipertensión, así como otros factores de riesgo cardiovascular, podría enlentecer o prevenir la progresión de la ND, pero ningún estudio ha demostrado tal hecho.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Cabezas Cerrato J. Neuropatía Diabética. En Tratado SED de diabetes mellitus. Bases moleculares, clínicas y tratamiento. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 2007; 603-18.

Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, 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; 43:817.

Feldman EL. Epidemiology and classification of diabetic neuropathy. UpToDate 2012. Disponible en www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-classification-of-diabetic-neuropathy.

Feldman EL. Pathogenesis and prevention of diabetic polyneuropathy. UpToDate 2012. Disponible en www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-prevention-of-diabetic-polyneuropathy.

Ismail-Beigi F. Glycemic Management of type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2012; 366:1.319-27.

Medel Rebollo J, Ribera Canudas MV, Mesas Idáñez A, Suso Ribera C. Dolor neuropático y neuropatía diabética dolorosa: concepto, incidencia, etiología, clasificación. En *Neuropatía diabética dolorosa*. Barcelona: Publicaciones Permanyer, 2011; 1-8.

Neuropatía somática en Guía de la diabetes tipo 2: Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia. Cano-Pérez JF, Franch J, eds. 5.ª Ed. Barcelona: Elsevier, 2011; 50-1.

Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012; 55:88-93.

Diagnóstico de la neuropatía diabética

Dra. Juana Sánchez Jiménez

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

C.S. Berja. Distrito AP Poniente. Almería.

Vicesecretaria SEMG. Coordinadora Grupo Dolor SEMG

DEFINICIÓN

La neuropatía diabética se define como el daño producido en el sistema nervioso periférico y/o autónomo por la diabetes. Existe una clara relación entre el grado de hiperglucemia, la hemoglobina glicosilada y la presencia de neuropatía. Los predictores principales para su aparición son la duración de la diabetes, la edad y el grado de control glucémico.

Se ha consensuado la siguiente definición para la neuropatía diabética: presencia de síntomas y/o signos de disfunción nerviosa periférica en las personas con diabetes mellitus (DM), una vez excluidas otras causas; no obstante, el diagnóstico no puede hacerse sin un cuidadoso examen clínico de las extremidades inferiores (la ausencia de síntomas nunca debe ser asumida como la ausencia de signos).

INTRODUCCIÓN

La neuropatía diabética es la complicación más frecuente y precoz de la diabetes, a pesar de ello suele

ser la más tardíamente diagnosticada. La gravedad se correlaciona con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, y es más intensa en pacientes con retinopatía y nefropatía. Afecta aproximadamente al 60% de los diabéticos, pero asciende hasta el 80% si se emplean criterios electrofisiológicos para su diagnóstico.

El diagnóstico temprano y el adecuado manejo de la neuropatía en el paciente con diabetes es importante porque hasta en el 50% de los pacientes la neuropatía diabética (ND) puede ser asintomática, aumentando el riesgo de posibles lesiones en los pies, y más del 80% de las amputaciones que se producen en el diabético siguen a una úlcera o lesión de pie, consecuencia de la pérdida de sensibilidad producida por la ND, que favorece las deformidades, heridas y úlceras, lo que, unido a la presencia de isquemia por enfermedad vascular periférica (EVP), puede producir el temido pie diabético, definido como un conjunto de síndromes en los que la presencia de neuropatía, isquemia e infección con pequeños traumatismos producen lesiones tisulares o úlceras, ocasionando una importante morbilidad que puede llegar incluso a amputaciones, de ahí que se deba vigilar en todo paciente diabético.

La ND ocurre más frecuentemente en diabéticos tipo 2 y su prevalencia se incrementa con los años de padecimiento de la enfermedad.

Su patogénesis es multifactorial e involucra mecanismos metabólicos y vasculares.

Si existe predominio de lesión de fibras cortas, encontraremos dolor y parestesias, junto con alteraciones tempranas del umbral térmico. En cambio, cuando el predominio es de las fibras largas encontramos disminución o pérdida de reflejos osteotendinosos y de los umbrales dolorosos y vibratorios.

La ND se relaciona sobre todo con el control glucémico, pero también con otros factores de riesgo cardiovascular modificables: triglicéridos, índice de masa corporal, tabaquismo e hipertensión.

ESTRATIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA ND (BOULTON)

- 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.

CLÍNICA

La ND puede ser subclínica, detectable solo mediante pruebas, o presentar manifestaciones clínicas, cuyo síntoma principal es la presencia de dolor neuropático.

Se denomina neuropatía diabética dolorosa (NDD) a la presencia de dolor como consecuencia de un daño neurológico producido por la diabetes. La NDD afecta a uno de cada tres pacientes portadores de ND.

En los últimos años se han propuesto numerosas clasificaciones de la variedad de síndromes que afectan al sistema nervioso periférico y/o autónomo en la diabetes.

CLASIFICACIÓN DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES (ADA)

- Neuropatía subclínica.
- Neuropatía clínica difusa con síndromes sensorios motores y autonómicos simétricos distales.
- Síndromes focales.

CLASIFICACIÓN DE ND (DICK Y THOMAS)

- Rápidamente reversible:
 - Neuropatía de la hiperglucemia.
 - Neuropatía de la prediabetes.

- Polineuropatías simétricas:
 - Sensitivomotora (crónica).
 - Sensitiva aguda.
 - Autonómica.
- Focal y multifocal:
 - Craneal.
 - Troncal (radiculopatía).
 - Focal superior e inferior.
 - Motora proximal (amiotrofia).
- Neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (sobrepuesta).

DIAGNÓSTICO DE LA NDD

Los criterios para el diagnóstico incluyen: la presencia de dolor y otros síntomas típicos, signos clínicos de déficit neurológico con disminución o abolición simétrica de la sensibilidad distal (táctil, térmica, vibratoria y dolorosa), de los reflejos tendinosos distales y de la fuerza muscular distal (presentación tardía).

PRIMER PASO: ENTREVISTA CLÍNICA

Historia clínica con antecedentes personales, años de evolución de la DM, presencia o ausencia de complicaciones macro o microvasculares (cardiovasculares, nefropatía, retinopatía), hábitos tóxicos (alcohol, taba-

co), presencia de síntomas o signos constitucionales (pérdida de peso, astenia, anorexia). Características del dolor: temporalidad, espacialidad, cualidad, factores que agravan o mejoran, tratamientos, interferencia con el sueño, presencia de ansiedad y/o depresión, interferencia con las actividades diarias, tratamientos concomitantes, historia psicosocial.

Anamnesis de los síntomas referidos por el paciente; los términos sensoriales descriptivos más comúnmente descritos son: dolor tipo descarga eléctrica, ráfaga de corriente, fogonazo; sensación de quemazón, calor, ardiente, frialdad; hormigueos; picores; zona dormida, entumecida; pinchazos, agujetas; tirantez, opresión; corte, lacerante, incisión, fulgurante.

Anamnesis dirigida por el médico en busca de la presencia de síntomas y signos de dolor neuropático (DN):

- Síntomas sensitivos negativos debidos a pérdida parcial o total de la transmisión nerviosa: hipostesia, hipoalgesia, anestesia.
- Síntomas sensitivos positivos debidos a una reducción de la transmisión aferente que desarrolla hipersensibilidad: presencia de dolor espontáneo, como parestesias y/o paroxismos, presencia de dolor provocado como hiperalgesia (respuesta de dolor exagerada ante un estímulo doloroso) y/o alodinia (sensación anormal de dolor provocada por estímulos mecánicos no dolorosos).

En esta etapa puede ser útil la utilización de cuestionarios diagnósticos. De todos los cuestionarios para DN, el DN4 (D. Bouhassira) es de fácil aplicación en Atención Primaria (AP) por su brevedad, está validado al castellano y permite con alta sensibilidad y especificidad diagnosticar que nos encontramos frente a un cuadro doloroso con componente neuropático; otras escalas multidimensionales (LANSS) requieren mayor tiempo de aplicación y, por lo tanto, en AP pueden ser útiles en estudios de investigación o bien en dolores de difícil caracterización (el dolor, por sus múltiples dimen-

**Figura 1. Cuestionario DN4
para la detección del Dolor Neuropático**

CUESTIONARIO

Por favor, en las 4 preguntas de abajo, complete el cuestionario marcando una respuesta para cada número:

ENTREVISTA CON EL PACIENTE

PREGUNTA 1: ¿tiene el dolor una o más de las siguientes características?

| | Sí | No |
|-------------------------------|----|----|
| 1. Quemazón | | |
| 2. Sensación de frío-doloroso | | |
| 3. Descargas eléctricas | | |

PREGUNTA 2: ¿se asocia el dolor con uno o más de las siguientes síntomas en la misma zona?

| | Sí | No |
|------------------------------------|----|----|
| 4. Hormigueo | | |
| 5. Sensación de alfileres y agujas | | |
| 6. Entumecimiento | | |
| 7. Picazón | | |

EXAMEN DEL PACIENTE

PREGUNTA 3: ¿está el dolor localizado en una zona donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características?

| | Sí | No |
|--------------------------------|----|----|
| 8. Hipoeslesia al tacto | | |
| 9. Hipoeslesia a los pinchazos | | |

PREGUNTA 4: en la zona dolorosa, el dolor puede ser causado o incrementado por:

| | Sí | No |
|----------|----|----|
| 10. Roce | | |

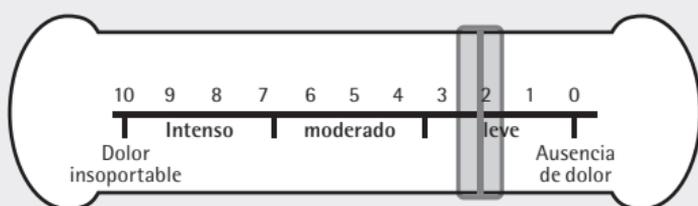
Suma de todos los puntos positivos. Puntuación del paciente: /10

INTERPRETACIÓN: se confirma el diagnóstico y se considera caso de estudio si la puntuación es mayor o igual a 3/10

siones, a veces obliga a indagar qué factores pueden interferir en la percepción y la mejora).

Debe medirse la intensidad del dolor, mediante el uso de una escala unidimensional; de todas ellas se recomiendan en AP la escala verbal simple (EVS) y la escala visual analógica (EVA), esta última la más recomendada por estar validada y ampliamente utilizada en la clínica.

Figura 2. EVA



SEGUNDO PASO: EXPLORACIÓN FÍSICA

General: peso, talla, IMC (índice de masa corporal), tensión arterial, frecuencia cardiaca. Se debe realizar una exploración básica del sistema somatosensorial y motor, con una minuciosa búsqueda de alteraciones sensitivas y/o motoras incrementadas o disminuidas con el objetivo de elaborar un mapa corporal del dolor; para ello, el equipo básico debe estar integrado por instrumentos prácticos, útiles y económicos: un monofilamento, un diapasón y un martillo de reflejos. Estas herramientas nos permiten evaluar la sensibilidad vibratoria, térmica, táctil, y en el sistema motor el tono, la fuerza y los reflejos osteotendinosos.

La evaluación debe realizarse de forma bilateral y en espejo, desde la zona menos afectada a la más afectada.

Recomendaciones generales para la exploración del sistema somatosensorial:

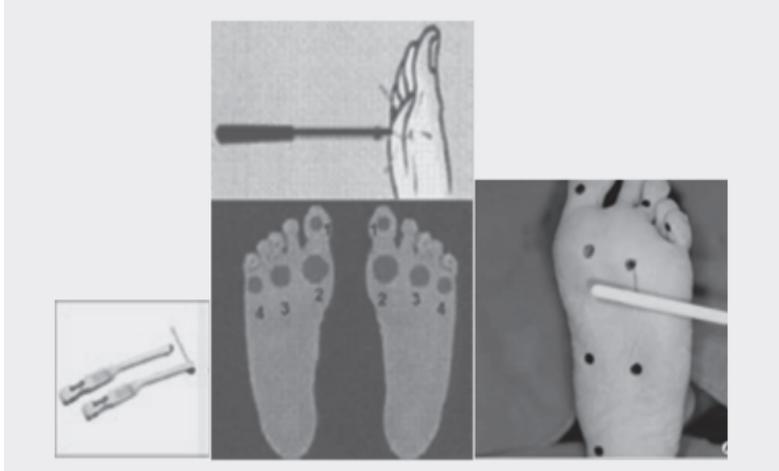
- Instruir al paciente para responder con términos simples sobre la percepción del estímulo (sí/no/no estoy seguro).
- Primero estimular zonas sanas.
- Pedir al paciente que describa el estímulo percibido y observar el comportamiento del sujeto (expresiones faciales, retiradas).
- Las preguntas iniciales deben ser simples, sin ambigüedad, preguntando simplemente si el estímulo lo percibe como normal o anormal.
- La siguiente pregunta debe ser si el estímulo es molesto, incómodo, desagradable o doloroso.
- Finalmente, se debe dejar que el paciente explique de forma espontánea sus sensaciones.
- Hacer un mapa de las zonas patológicas exploradas.

Monofilamento

Para evaluar en AP la sensibilidad táctil y a la presión se recomienda el test del monofilamento de Von Frey por su sencillez y fácil aplicación, que consiste en un filamento de *nylon* unido a un mango, que al

doblarse aplica una presión constante de 10 g, con independencia de la fuerza con que lo aplique el explorador. Se presiona en cuatro puntos plantares de cada pie: en falange distal y base del primer dedo, tercer y quinto metatarsiano. El test se considera positivo cuando al menos hay un punto insensible. El monofilamento no se puede utilizar en más de 10 pacientes sin un periodo de recuperación de 24 h. Sensibilidad de 66-91% y especificidad de 34-86%.

Figura 3. Monofilamento y modo de aplicación del test del monofilamento



Normas para utilizar el monofilamento (MF)

- Se aplica perpendicularmente a la piel del paciente y la presión se va incrementando hasta que el MF se curva y entonces se valora la sensación que describe el paciente.
- No mantener curvado más de 1-2 segundos. Si existe hiperqueratosis, se debe aplicar el MF en la

zona circundante a la misma, o bien repetir la exploración cuando se haya eliminado la callosidad.

- Por cada una de las localizaciones (primer dedo, falange distal y base del primer, tercer y quinto metatarsiano) se puntúa 1 o 0, según perciba la sensibilidad el paciente. La suma de valores nos dará el índice de sensibilidad al MF (de 0 a 8).
- Se considerará que un paciente tiene una sensibilidad normal solamente cuando la puntuación obtenida sea 8/8.

Consideraciones en el uso del monofilamento

Es aconsejable que los pacientes tengan una experiencia previa; para ello, aplicar el MF en una zona distinta y fácil de apreciar (parte proximal de las extremidades superiores, cara...) con el fin de que tenga una idea del tipo de sensación.

Durante la exploración, indicar al paciente que cierre los ojos y explicarle: «Ahora voy a ponerle este aparato en distintos puntos de los dos pies: avíseme cuando lo sienta e intente decirme dónde lo siente: en qué pie, en el dedo, en la planta...». En algún momento, hacer la pregunta sin apoyar el monofilamento.

En aquellos pacientes con algún punto insensible, repetir la exploración en el mismo punto; si en la segunda ocasión percibe alguna sensación, se considerará ese punto como sensible. En los pacientes con

todos los puntos sensibles (índice MF = 8) es suficiente con una sola exploración.

Diapasón

Es un método simple y barato para medir la sensibilidad vibratoria. Se utiliza un diapasón de 128 Hz colocado en protuberancias óseas (maleolos, uniones interfalángicas...), el punto más utilizado es la cabeza del primer metatarsiano. La alteración de la sensibilidad vibratoria es muy precoz en la ND y, por tanto, la exploración de esta sensibilidad nos puede alertar sobre la presencia de la ND antes de que aparezcan otras manifestaciones.

Biotensiómetro

Es un instrumento electrónico que se utiliza de forma complementaria al diapasón para medir la percepción vibratoria. Cuenta con una escala graduada en voltios, que al ir aumentando en intensidad, producirá una vibración mayor, pero siempre en la misma longitud de onda, siendo valores normales aquellos que se encuentran por debajo de 25 voltios y colocándose sobre las mismas prominencias óseas que el diapasón. Es más fiable que el diapasón, ya que regula los diferentes umbrales vibratorios. En nuestro medio es una técnica que no está disponible de forma habitual.

Sensibilidad a la temperatura

Se explora mediante tubos de ensayo con agua fría y caliente, o bien mediante la aplicación de un algodón

impregnado en acetona o alcohol para el frío, o aplicando el diapasón en el dorso del pie para explorar el contacto con el metal frío (las dos últimas exploraciones son las más sencillas y utilizadas en AP).

Exploración de la presencia de alodinia

La alodinia es la sensación anormal de dolor provocada por estímulos mecánicos no dolorosos. Puede ser térmica o mecánica, la mecánica se explora mediante el roce con un algodón.

Exploración de la presencia de hiperalgesia

La hiperalgesia se manifiesta por una respuesta de dolor exagerada a un estímulo doloroso. Puede ser térmica (agua fría en tubo de ensayo $\approx 10^{\circ}\text{C}$) o mecánica (pinchazo con una aguja), que es la más utilizada. Se debe aplicar en la zona patológica y comparar con el lado sano. Puede ser estática (estímulo único) o dinámica (múltiples estímulos que pueden provocar sumación y postsensación). Puede verse también en áreas cercanas a zonas hipoestésicas.

Exploración de la función motora

Como la ND afecta más comúnmente a los miembros inferiores, se explorará siempre el reflejo aquileo y el rotuliano, aunque no se excluye realizar la exploración de otros reflejos según la afectación descrita por el paciente en la anamnesis.

Los reflejos deben explorarse con el martillo de reflejos y se expresan:

- 0/4: ausentes.
- 1/4: contracción muscular palpable, pero no visible.
- 2/4: contracción muscular palpable y visible (fisiológica).
- 3/4: vivos, visibles y rápidos, más amplios que el rango fisiológico (hiperreflexia).
- 4/4: espásticos, apenas necesitan más que un pequeño toque para provocarlos, pudiendo incluir contracciones repetitivas o clonus.

Se valorará la fuerza muscular del músculo tibial anterior y peroneo (caminar de punta y talón), y se definirá como:

- 5: fuerza normal.
- 4: movimiento contra resistencia.
- 3: desplazamiento articular contra gravedad.
- 2: desplazamiento articular sobre plano.
- 1: contracción que no desplaza la articulación.
- 0: no contracción.

Alteraciones autonómicas

En la exploración debemos buscar la presencia de neuropatía diabética autónoma mediante el examen de cambios en la temperatura de la piel, edema, cam-

bios tróficos, sudoración y estudios funcionales del sistema nervioso autónomo, así como la variación de la frecuencia cardiaca (FC) con la respiración profunda o la modificación de la presión arterial con los cambios posturales y la maniobra de Valsalva.

Debemos sospechar ND autónoma si:

- La frecuencia cardiaca antes y tras la maniobra de Valsalva aumenta. $FC \text{ Valsalva} / FC \text{ sin Valsalva} \geq 1,2$.
- Existe una frecuencia cardiaca en reposo superior a 100 latidos/minuto.
- En el test ortostático (medición con el paciente acostado y nueva medición al minuto de estar de pie) no hay cambios en la frecuencia cardiaca o la presión arterial disminuye más de 20 mmHg en decúbito prono y supino (hipotensión ortostática).

Dada la importancia que tiene para el diagnóstico diferencial y sobre todo para valorar el riesgo de pie diabético, se debe completar la exploración física con una exploración vascular periférica para detectar la presencia de enfermedad arterial periférica (EAP):

Los métodos más empleados en nuestro medio para su diagnóstico son el índice tobillo-brazo (ITB), $ITB = \text{presión arterial sistólica (PAS) tobillo} / \text{PAS brazo}$ por doppler (o esfigmomanómetro en su defecto), y la exploración clínica (pulsos arteriales, presencia o

ausencia de soplos, síntomas de claudicación, frialdad piel).

Tabla 1. Interpretación del ITB

| ITB | Interpretación |
|----------|-------------------------------------|
| > 1,3 | Sospecha de calcificación arterial. |
| 0,91-1,3 | Normal. |
| 0,9-0,71 | Obstrucción leve. |
| 0,7-0,41 | Obstrucción moderada. |
| < 0,40 | Obstrucción grave. |

El test es fácil de realizar, objetivo y reproducible.

Si no se dispone del ITB (ausencia de equipo técnico o no disponer del tiempo y personal para realizarlo), la evaluación de la clínica y la exploración física nos ayudarán en la sospecha de presencia de EAP tanto en pacientes sintomáticos (pacientes que consultan por síntomas sugestivos de EAP) como asintomáticos (pacientes que no consultan por este motivo).

En pacientes asintomáticos, los hallazgos clínicos más útiles para confirmar la EAP son la presencia de claudicación intermitente, el soplo femoral o cualquier pulso anormal; por el contrario, la ausencia de claudicación y los pulsos normales descartan la presencia de posible EAP.

En pacientes sintomáticos, los hallazgos más útiles son la frialdad en la piel, la presencia de al menos un

soplo o cualquier anomalía en el pulso. La ausencia de soplos (iliaco, femoral, poplíteo) o el pulso normal reducen la probabilidad de EAP.

La combinación de hallazgos clínicos no mejora el rendimiento diagnóstico de los hallazgos individuales para confirmar la enfermedad, pero puede ser útil para descartarla.

A efectos prácticos, cuando existan dificultades para realizar el ITB puede realizarse solo en pacientes con síntomas en los que la exploración física sea anormal o en aquellos que ya han presentado un evento cardiovascular.

PASO TERCERO: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica con hemograma, bioquímica con glucemia, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, renal y tiroideo.

Además puede ser útil solicitar: vitamina B₁₂, serología luética, para descartar otras posibles causas de neuropatías.

Los estudios de conducción nerviosa se consideran el patrón de referencia para el diagnóstico de la neuropatía periférica, pero es una técnica que no está disponible para su uso generalizado. Son útiles para confirmar la presencia de neuropatía, caracterizarla, diferenciarla y definir severidad. La amplitud de potencial sensitivo distal del nervio sural se considera la alteración neurofisiológica más precoz en la polineu-

ropatía sensitiva distal. Otros índices sensibles son la velocidad de conducción del nervio sural (sensitiva) y la del nervio peroneo (motora); la ND puede disminuir las velocidades de conducción, pero no la magnitud. En la neuropatía diabética, las alteraciones encontradas corresponden básicamente a enfermedades de nervios axonales. También puede encontrarse disminución en la amplitud de las respuestas motoras distales, hecho que refleja reducción del número de axones motores. El estudio mediante electromiograma (EMG) debe solicitarse sobre todo si hay afectación motora.

Descripción de los cuadros clínicos más frecuentes

Neuropatía sensorial aguda

Es rara, se produce tras periodos de mal control metabólico (ejemplo: cetoacidosis) o cambio súbito en el control glucémico (ejemplo: neuritis de insulina). Se caracteriza por la aparición aguda de síntomas sensoriales graves, con marcada exacerbación nocturna, pero pocos signos en la exploración neurológica en miembros inferiores (MMII). Es fundamental el control glucémico y se suele resolver en menos de 12 meses.

Polineuropatía sensitivomotora distal y simétrica

Es la más frecuente. Se instaura de forma lenta y progresiva, caracterizándose por afectación principalmente sensitiva, bilateral, fundamentalmente en

extremidades inferiores. En muchas ocasiones este primer paso pasa desapercibido por ser asintomático, siendo un hallazgo exploratorio la abolición o disminución de los reflejos osteotendinosos y la pérdida de la sensibilidad vibratoria (primer signo de afectación en las neuropatías metabólicas). El déficit dependerá del calibre de la vía afectada (dolor y temperatura en las fibras pequeñas, vibratoria y posicional en las fibras gruesas).

El paciente refiere entumecimiento, presentando parestesias, disestesias, sensación de dolor quemante en plantas de los pies (en calcetín) y en las manos (guantes); puede presentar con frecuencia paroxismos punzantes o eléctricos. Suele presentar además alodinia, que generalmente describe como que no aguanta el roce de las sábanas o de la ropa. El dolor suele empeorar por la noche y mejora al caminar. En ocasiones se muestra como un dolor muy intenso y de carácter lancinante, en estos casos suele haber una remisión espontánea a partir de los 3 meses.

En la exploración física encontraremos pérdida de sensibilidad en las zonas acras, ya que son los axones más largos los primeros que se afectan, alteración de la sensibilidad profunda con pérdida de la percepción de la posición articular; esta ausencia de dolor participa en el desarrollo de las lesiones tróficas, artropatía neuropática y úlceras perforantes del pie. La artropatía de Charcot es poco frecuente, se presenta en la polineuropatía sensitiva grave y de larga duración,

siendo la pérdida de la sensibilidad dolorosa el factor más importante en su desarrollo, junto con la isquemia y la infección.

Es poco frecuente la afectación motora, pero puede presentarse en forma de amiotrofia o de pie caído. En el examen físico se aprecia en primer lugar alteraciones de la sensibilidad vibratoria y táctil y disminución o ausencia del reflejo aquileo, sin alteraciones electromiográficas.

La forma motora pura es excepcional y obliga al diagnóstico diferencial con otras causas de polineuropatía. Esta forma afecta más a diabéticos jóvenes tipo 1.

Neuropatía motora proximal y simétrica (amiotrofia diabética). Afectación de raíces torácicas o lumbares, polirradiculopatías

Síndrome sensorial que afecta a nervios raquídeos, con empeoramiento nocturno y que suele remitir espontáneamente en 6-24 meses. Suele afectar a pacientes mayores y coexistir con polineuropatía periférica. Clínicamente se afecta la musculatura de la cintura pélvica con un cuadro doloroso a nivel lumbar que afecta con más frecuencia a las raíces L2, L3 y L4, causando el síndrome de amiotrofia diabética, que se manifiesta por dolor en el muslo y debilidad en la pierna; en caso de afectación de la cintura escapular, habría que realizar diagnóstico diferencial con las miopatías. Su diagnóstico es clínico y electromiográfico.

Neuropatías focales y multifocales

La forma motora proximal y asimétrica suele aparecer en diabetes del adulto de larga evolución y control deficiente. Su evolución es hacia la mejoría, afectándose principalmente la musculatura inervada por el nervio femoral o plexo lumbar, con dolor en el muslo, déficit funcional de psoas y cuádriceps, y abolición del reflejo rotuliano.

La neuropatía intercostal provoca un dolor radicular de localización torácica o abdominal que requiere diagnóstico diferencial con dolor torácico o abdominal de otras causas. La clínica suele ser intermitente y puede prolongarse durante meses, con una evolución favorable.

En la neuropatía de pares craneales (pares III, IV y VI) la recuperación es la regla. Se afecta especialmente el III par, provocando oftalmoplejia diabética con dolor, ptosis, diplopía y disfunción pupilar. Suelen iniciarse de forma brusca y remitir en buena parte a las pocas semanas.

En los casos de neuropatía periférica unilateral es característica la caída del pie o de la muñeca de esa extremidad. En ocasiones, las neuropatías afectan de forma asimétrica a múltiples nervios periféricos.

Neuropatía autonómica

Es de inicio insidioso, frecuentemente desapercibida al principio, puede afectar a múltiples órganos.

Neuropatía autonómica cardiovascular: produce una alteración en el control de la frecuencia cardíaca y disfunción de mecanismos vasculares centrales y periféricos, los signos característicos son el aumento de la frecuencia cardíaca y su variabilidad.

Diversos estudios sugieren un aumento de la mortalidad y una reducción en la expectativa de vida en los pacientes con alteración autonómica cardiovascular.

La hipotensión postural, junto a la alteración de los reflejos cardiovasculares, son la clave en el diagnóstico de neuropatía autonómica.

Neuropatía autonómica gastrointestinal: dentro de sus manifestaciones, la más frecuente es la gastropatía, y los síntomas con los que se manifiesta son saciedad precoz, náuseas, vómitos y dolor epigástrico. Otras afectaciones digestivas se manifiestan por trastornos del tránsito intestinal, diarreas o estreñimiento, generalmente con diarreas nocturnas de horas o días, alternadas con constipación, que también puede darse frecuentemente como un síntoma independiente. También puede aparecer disfagia e incontinencia fecal.

Otros síntomas de neuropatía autonómica en la DM es la presencia de disfunción eréctil y el trastorno vesical de tipo sensitivo (vejiga neurogénica), que puede ocasionar retención urinaria y micción por rebo-samiento.

Los síntomas cutáneos incluyen anhidrosis distal de pies y sudoración excesiva de tronco.

DIAGNÓSTICO

Es básicamente clínico; no son necesarias pruebas complementarias cuando la historia clínica y los hallazgos de la exploración física son compatibles con el diagnóstico de neuropatía diabética dolorosa.

En general no se debe establecer el diagnóstico de ND sobre la base de un síntoma, signo o prueba por sí sola, sino que se recomienda un mínimo de dos anomalías, ya sean síntomas, signos, anomalías de la conducción nerviosa o pruebas sensoriales.

DERIVACIÓN A ATENCIÓN HOSPITALARIA (AH)

En caso de: mononeuropatía, neuropatía asimétrica, mononeuropatía craneana, amiotrofia, neuropatía autonómica o si el diagnóstico es incierto o poco concluyente, o bien si se modifica su presentación clínica durante la evolución.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con otras causas de neuropatía no diabéticas: tumorales: síndrome paraneoplásico del cáncer broncogénico, mieloma múltiple; metabólicas: uremia; déficit de vitamina B₁₂ (analítica); gammapatía monoclonal

(analítica: electroforesis en suero); tiroideas (analítica); sustancias tóxicas: alcohol; infecciosas: VIH, sífilis (analítica); iatrogénicas: fármacos (isoniazida, alcaloides de la vinca, quimioterapia); tratamiento VIH (historia clínica, antecedentes personales).

Es esencial el diagnóstico diferencial entre vasculopatía y neuropatía por sus implicaciones en el tratamiento, aunque con frecuencia pueden coexistir simultáneamente en el paciente diabético.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE VASCULOPATÍA Y NEUROPATÍA DIABÉTICA

| | Síntomas | Signos | Características del dolor |
|-------------------------|--|---|---|
| Vasculopatía diabética. | Claudicación intermitente. | Disminución temperatura. Cianosis. Ausencia pulso. | Dolor isquémico profundo y sordo. Aumenta en decúbito y deambulación. |
| Neuropatía diabética. | Dolor espontáneo. Parestesias, disestesias. | Hipo o hiperestesia. Probable disminución fuerza. Probable hiporreflexia. | Dolor neuropático con hiperalgesia y alodinia. Sostenido con o sin paroxismo. Calma subjetivamente con la movilización. |

El paciente diabético puede presentar con más frecuencia que la población general neuropatías por

atrapamiento; en la siguiente tabla se presentan las características diferenciales entre ambos cuadros.

| | | |
|--------------------------------|---|--|
| Diagnóstico diferencial | Mononeuropatía diabética. | Neuropatía por atrapamiento. |
| Aparición | Súbita. | Progresiva. |
| Afectación nerviosa | Única o múltiple. | Única. |
| Nervios afectados | Craneales: III, IV, VI, VII, cubital, mediano, radial, peroneal, femoral. | Cubital, mediano, radial, peroneal, femoral, plantar, cutáneo lateral y femoral. |
| Evolución | Resolución espontánea (6 semanas). | Progresiva. |
| Tratamiento | Sintomático. | Reposo, diuréticos, corticoides, infiltraciones, cirugía. |

Pie diabético

Definición: se denomina así al conjunto de síndromes en los que la presencia de neuropatía, isquemia e infección producen lesiones tisulares o úlceras debido a pequeños traumatismos, produciendo una importante morbilidad que puede llegar incluso a amputaciones.

Es la principal causa de admisión hospitalaria (para pacientes diabéticos), y el principal determinante del pie diabético es la existencia de ND.

Los factores de riesgo modificables asociados al desarrollo del pie diabético y sus consecuencias son: enfermedad vascular periférica, neuropatía, deformidades en el pie, presión plantar elevada, callos plantares o hábito tabáquico.

Otros factores de riesgo de úlceras en el pie diabético son: úlcera previa en el pie, amputación previa de la extremidad inferior, tiempo de evolución de la diabetes (10 años), mal control glucémico ($HbA1c > 9\%$) y mala visión (agudeza visual 20/40).

Métodos utilizados para evaluar e identificar pacientes de alto riesgo:

- Inspección visual cuidadosa del pie para identificar deformidades, hiperqueratosis, calzado no adecuado o presencia de amputaciones previas.
- Evaluación de la arteriopatía: observación de la coloración de la piel, temperatura, presencia de pulsos, dolor al caminar, determinación del índice tobillo-brazo (ITB).
- Evaluación de neuropatía sensorial mediante el test de monofilamento.

La valoración se llevará a cabo en el seguimiento compartido en AP entre personal médico y de enfermería.

Recomendaciones y estratificación del riesgo de pie diabético Guía NICE y frecuencia de la exploración (medidas más efectivas)

| Riesgo | Características | Frecuencia inspección |
|------------------|---|---|
| Bajo riesgo | Sensibilidad conservada. Pulsos palpables. | Anual. |
| Riesgo aumentado | Neuropatía. Ausencia de pulsos. Otro factor de riesgo. | Cada 3-6 meses. |
| Alto riesgo | Neuropatía. Pulsos ausentes. Deformidad o cambios en la piel. Úlcera previa. | Cada 1-3 meses. |
| Pie ulcerado | | Tratamiento individualizado. Posible derivación. |

Recomendaciones del PAI (Proceso Asistencial Integrado) de DM, Consejería de Salud de la Junta de Andalucía

Requerimientos: monofilamento y equipos doppler de bolsillo.

En todos los pacientes con DMT2, desde su diagnóstico, y en los pacientes con DMT1 de evolución superior a 10 años o mayores de 30 años se realizará cribado del pie diabético con una periodicidad mínima anual, incluyendo:

- Valoración del calzado.
- Exploración de la sensibilidad mediante monofilamento o diapasón.
- Valoración de enfermedad arterial periférica (EAP) mediante anamnesis (claudicación intermitente), inspección y exploración de pulsos. Se determinará también el índice tobillo-brazo (ITB), si existe enfermedad cardiovascular, pie diabético o de alto riesgo o ausencia de pulsos pedios.

Se categorizará el riesgo de pie diabético en:

- *Alto riesgo*: uno o más de los siguientes factores de riesgo: úlcera anterior o amputación previa. Diagnóstico de isquemia (clínica o ITB $< 0,9$ o $> 1,3$), diagnóstico de neuropatía (dos o más puntos patológicos a la exploración con monofilamento o sensibilidad vibratoria). Examen recomendado cada 1 a 3 meses en busca de posibles lesiones.
- *Moderado riesgo*: uno o más de los siguientes factores de riesgo: tabaquismo, limitaciones para el autocuidado, complicaciones de la diabetes (nefropatía o retinopatía), alteraciones en la inspección del pie (trastornos tróficos, durezas, deformidades), biomecánica del pie alterada (pie plano, pie cavo), prácticas de riesgo (caminar descalzo, uso de cortaúñas o tijeras, calzado inadecuado). Examen recomendado cada 6 meses hasta eliminar factores de riesgo. Buscar activamente signos de neuropatía o vasculopatía diabética.

- *Bajo riesgo*: no presenta ninguna de las situaciones anteriores. Examen recomendado anual.

CONCLUSIONES

- La presencia de ND debe buscarse activamente por el médico en todo paciente con DM tipo 2 al diagnóstico y en pacientes con DM tipo 1 a los 5 años del mismo (*Guías de Práctica Clínica*).
- Se recomienda anualmente la exploración del pie del diabético, mediante test del monofilamento, exploración de pulsos, y búsqueda de cambios tróficos en la piel; si se detecta, debe realizarse una exploración completa neurológica y vascular (*Guía Clínicas, PAI DM*).
- La historia natural de la neuropatía diabética dolorosa es variable y su curso clínico impredecible. En algunos pacientes, el dolor puede mejorar después de meses o años, mientras que en otros persiste, empeora y se extiende. El mantenimiento de una hemoglobina glicosilada entre 6,5 y 7,5% enlentee y puede incluso prevenir la progresión de la neuropatía.
- Es imprescindible el estudio analítico con glucemia basal, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, función renal y tiroidea.
- Todos los pacientes con ND, ya sea sintomática o no, requieren de una educación en cuidado de los pies realizada por enfermería, un examen

clínico minucioso de los pies y las extremidades inferiores buscando úlceras, callosidades o deformidades; así mismo, se debe revisar el calzado en cada visita y la consideración de remisión al podólogo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Aguilar M, et al. Proceso Asistencial Integrado (PAI) Diabetes Mellitus. Consejería de Salud Junta de Andalucía. 2.ª edición. Sevilla, 2011.

American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009; 32(suppl. 1):S13-61.

Barret AM, Lucero MA, Le T, Robinson RL, Dworkin RH, Chappell AS. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. *Pain Med* 2007; 8(Suppl. 2):50-62.

Bouhassira D, 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(10):29-36.

Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28(4):956-62.

Dros J, Wewerinke A, Bindels PJ, Van Weert HC. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic review. *Ann Fam Med* 2009 Nov-Dec; 7(6):555-8.

Freyenhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ* 2009 Aug 12; 339:b3002.

Gómez R. Beneficios del control glucémico en la DM tipo 2. *Avances en Diabetología* 2009; 18:74-9.

Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. *Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2*. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2006/08. Disponible en www.guiasalud.es.

Guevara-López U, et al. Parámetros de práctica para el manejo del dolor neuropático. *Rev Invest Clinic* 2006; 58(2):126-38.

Herman WH, Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1.480-1.

Jensen TS, Backonja MM, Hernández S, et al. New Perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2006; 3:108-19.

Leininger GM. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9:26-53.

Martínez-Salio A, Gómez de la Cámara A, Ribera MV, Montero J, Blanco E, Collado A, Ferrero A, Molet J, Oteo A, Gálvez R, Zamorano E, Peña A, Pardo J. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. Conferencia de consenso. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2009; 133(16):629-36.

Rahman M, Griffin SJ, Rathmann W, Wareham NJ. How should peripheral neuropathy be assessed in people with diabetes in primary care? A population-based comparison of four measures. *Diabet Med* 2003; 20:368-74.

Samper D, Monerris MM, Homs M, Soler M. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Rev Soc Esp Dolor* 2010; 17(6):286-96.

Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005 Jan 27; 352(4):341-50.

Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. Focal entrapment neuropathies in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27.

Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2008; 24(Suppl. 1):52-7.

Tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa

Dr. Emilio Blanco Tarrío

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Coordinador del Centro de Salud de Béjar. Salamanca.

Responsable del Área de Tratamiento del Dolor de SEMERGEN

El manejo de la neuropatía diabética periférica dolorosa (NDD) debe abordarse desde la prevención, el tratamiento fisiopatológico y el alivio sintomático. La neuropatía puede ser la causa del pie diabético, va a requerir cuidados específicos y, en ocasiones, un enfoque multidisciplinar, con participación de médicos de familia, enfermeros, podólogos, endocrinólogos, angiólogos, cirujanos plásticos y especialistas de las unidades de tratamiento del dolor.

PREVENCIÓN

Las medidas que hay que considerar en la prevención de la NDD y sus complicaciones son las siguientes:

Tabla 1. Prevención de la neuropatía diabética periférica dolorosa y sus complicaciones

- Reforzar el control de la hiperglucemia.
- Monitorización de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV).
- Evitar la aparición del pie diabético.
- Manejar la comorbilidad.

CONTROL DE LA HIPERGLUCEMIA

Se deben mantener cifras de hemoglobina A1c por debajo del 7%, aunque son admisibles valores algo superiores en personas mayores y diabéticos de larga evolución. Los estudios DCCT en DM1 (1) y UKPDS en DM2 (2) han demostrado beneficios inequívocos del control óptimo de la glucemia. En la DM1, incluso, retrasa el desarrollo de las complicaciones. Aunque se carece de ensayos controlados, estudios observacionales indican que los síntomas neuropáticos mejoran no solo optimizando el control, sino también evitando fluctuaciones extremas de glucosa (3).

MONITORIZACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (FRCV)

Es muy importante un seguimiento y control de los FRCV y hacer énfasis en el mantenimiento de hábitos de vida saludables:

- Restricción del consumo de bebidas alcohólicas.
- Abandono total del tabaco.
- Vida activa y práctica de ejercicio físico al menos 3 días/semana.
- Presión arterial < 130/80.
- Perfil lipídico aconsejado siguiente:
 - cLDL < 100 mg/dl.
 - cHDL > 40 mg/dl en varones y > 50 mg/dl en mujeres.
 - Triglicéridos < 150 mg/dl.

- Uso de antiagregantes, únicamente en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

EVITAR LA APARICIÓN DEL PIE DIABÉTICO

Un pie diabético es un pie con heridas o ulceraciones. La tríada etiopatogénica la constituyen la neuropatía, la arteriopatía periférica y las alteraciones de los pies. La infección agrava el pronóstico.

La enfermedad isquémica arterial es un factor de riesgo importante y la claudicación intermitente es el principal síntoma. El índice tobillo-brazo (ITB) es una prueba muy útil para la detección precoz de la enfermedad arterial periférica y debería ser una técnica habitual en las consultas de Atención Primaria.

Las alteraciones estructurales que pueden observarse son: de los dedos (dedo en garra, dedo en martillo, hallux valgus), de la bóveda plantar (pie plano, pie cavo) y prominencias óseas. Se asocian a presiones mecánicas excesivas.

Los traumatismos repetidos, la piel seca y la hiperqueratosis debido a los síntomas autonómicos, y las mayores tasas de onicopatías (onicocriptosis, onicodistrofia, onicomiosis) favorecen la aparición de grietas o fisuras que cicatrizan mal y favorecen la infección.

La educación terapéutica es esencial para proporcionar estrategias de autocuidado y prevenir o reducir las complicaciones. El paciente debe conocer cómo puede y debe cuidar diariamente sus pies para evitar la

aparición de lesiones. Si no puede hacerlo solo, deberá ayudarlo un familiar o será necesario enseñarle a utilizar un espejo. Hay que tener en cuenta que la obesidad y las alteraciones de la visión pueden dificultar los autocuidados.

En los diabéticos hay que insistir en recomendar la utilización de calzado de piel, ancho, ligero, sin excesivas aberturas (sandalias), transpirable, flexible y sin costuras internas. El uso de zapatos adecuados y soportes plantares pueden reducir la formación de las callosidades y la posterior ulceración plantar. Deberá ser remitido al traumatólogo para la prescripción en su caso de plantillas de descarga y al podólogo para eliminar las callosidades. Es preferible utilizar siempre zapatillas en casa, playa o piscinas para evitar cortes e infecciones por hongos. Conviene utilizar diferentes pares y cambiarlos periódicamente para evitar fricciones o rozaduras, así como los puntos de apoyo. Se deben inspeccionar los zapatos siempre antes de calzarlos para asegurarse de que no hay piedrecillas u otros objetos en el interior.

Las recomendaciones más importantes para el cuidado de los pies se exponen en la tabla 2.

Tabla 2. Recomendaciones para el cuidado de los pies

- Lavar los pies con agua y jabón neutro en agua templada. Hay que evitar dejar los pies en remojo más de 5 minutos.
- Se deben secar cuidadosamente, sobre todo entre los dedos y sin frotar.

**Tabla 2. Recomendaciones para el cuidado de los pies
(continuación)**

| |
|--|
| - Hay que aplicar crema hidratante, insistiendo en la zona plantar y talones. No se debe aplicar entre los dedos. |
| - Hay que mantener las uñas cortas y rectas. Se debe evitar la utilización de cortaúñas u otros objetos cortantes. |
| - Si existen callosidades se recurrirá a un podólogo. No se deben utilizar callicidas. |
| - Los calcetines deben cambiarse todos los días. Deben ser preferiblemente de lana en invierno y de algodón o hilo en verano. |
| - Hay que prestar especial atención a las costuras, que no hagan pliegues ni produzcan rozaduras (se puede recomendar colocarlos del revés) y hay que evitar que opriman o compriman la circulación. |
| - No se debe caminar nunca descalzo. |
| - Los pies se deben mantener calientes con prendas de algodón, lana o hilo. Hay que tener cuidado con mantas eléctricas, braseros y otras fuentes de calor. |
| - Se debe acudir de forma inmediata a la consulta en caso de lesión, ampolla o supuración. |

MANEJO DE LA COMORBILIDAD

La NDD se asocia a una peor calidad de vida. La depresión, la ansiedad y las alteraciones del sueño son frecuentes. Algunos de los fármacos que se utilizan de primera elección para el tratamiento de la NDD tienen en mayor o menor medida efectos sobre ellas y serán tratados con posterioridad en el apartado de alivio sintomático del dolor. Muchos pacientes presentan comorbilidades múltiples, y es esencial considerar siempre las posibles interacciones y efectos adversos potenciales antes de prescribir un medicamento.

TRATAMIENTO SOBRE LA PATOGÉNESIS

Existen fármacos que pueden actuar sobre la fisiología de la NDD, algunos aún no están disponibles y otros no se utilizan en Atención Primaria. El que más evidencia soporta es el ácido alfa-lipoico, que es un agente antioxidante. Un metaanálisis reciente demuestra que la dosis de 600 mg i.v./día durante 3 semanas produce alivio sintomático desde la segunda semana de manera significativa respecto a placebo (4).

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

El tratamiento sintomático pretende reducir la intensidad del dolor y mejorar la calidad de vida. Los únicos fármacos aprobados para el tratamiento de la NDD por la Food and Drug Administration (FDA) son la duloxetina y la pregabalina, pero hay otros que disponen también de ensayos clínicos controlados:

ANTIDEPRESIVOS

Se emplean aquellos que actúan sobre la transmisión noradrenérgica y serotoninérgica. Son útiles en el tratamiento de la neuropatía diabética los tricíclicos y los inhibidores duales. Hay que ser prudentes cuando se asocian con tramadol, por la posibilidad de un síndrome serotoninérgico.

Antidepresivos tricíclicos

Han demostrado eficacia en ensayos clínicos: amitriptilina, imipramina y nortriptilina. No tienen indicación aprobada y su principal limitación son los efectos secun-

darios y contraindicaciones. El fármaco de elección es amitriptilina, que se emplea en dosis de 10 a 25 mg cada 24 horas en su inicio, preferentemente en dosis nocturna por su efecto sedante. Estas dosis se incrementarán progresivamente hasta un máximo de 150 mg/día, aunque suelen ser suficientes dosis máximas de 50-75 mg/día. El efecto analgésico ocurre en dosis más bajas que las antidepresivas. En 2005, una publicación de la Colaboración Cochrane realizó un análisis de cinco ensayos con antidepresivos para el tratamiento de la NDD. El NNT para amitriptilina fue 1,3 (5).

Los efectos secundarios más frecuentes son sequedad de boca, sedación, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, somnolencia, hipotensión ortostática, taquicardia, temblores musculares, nerviosismo o inquietud, síndrome parkinsoniano, arritmia cardíaca, cambios en el electrocardiograma (ECG) (prolongación en los intervalos QT y QRS), disfunción sexual, glaucoma e hipertermia. Está contraindicada en alteraciones bipolares y estados maníacos, infarto agudo de miocardio (IAM) reciente, bloqueos cardíacos y arritmias, epilepsia, glaucoma de ángulo estrecho, hipertiroidismo, hipertrofia prostática e insuficiencia hepática. Se debe ajustar dosis en la insuficiencia renal. El uso de antidepresivos tricíclicos no está recomendado en ancianos.

Inhibidores duales

Duloxetina

Se han realizado varios estudios controlados en el tratamiento de la NDD con duloxetina (6, 7). Es el único

fármaco de este grupo que tiene indicación aprobada. Las dosis de inicio son de 30 o 60 mg/día en dosis única, siendo habitual para el mantenimiento 60-90 mg/día, hasta un máximo de 120 mg/día. En algunas unidades especializadas del dolor se inician los tratamientos con 30 mg en dosis nocturna, aumentando a 60 mg en 1 semana y repartiendo la dosis total en 2 cuando se superan los 60 mg/día. Un periodo de 4 semanas es suficiente para evaluar la respuesta al tratamiento.

Debe ajustarse la dosis en la insuficiencia hepática y renal. Sus reacciones adversas más frecuentes son los mareos, las náuseas, el estreñimiento y la sequedad de boca.

Venlafaxina

Es un inhibidor dual que ha demostrado eficacia frente a placebo (8). No tiene indicación aprobada en NDD. A dosis bajas inhibe de forma selectiva la recaptación de serotonina, y de noradrenalina a dosis más elevadas, a partir de 150 mg. Hay que tener precaución en pacientes hipertensos mal controlados y es recomendable monitorizar la tensión arterial al utilizar dosis altas. Las dosis de inicio son de 37,5-75 mg/día, con incrementos de 75 mg a la semana hasta una dosis máxima de 225 mg/día, aunque para los tratamientos de mantenimiento se recomienda no utilizar dosis diarias inferiores a 150 mg para conservar su efecto dual y, por tanto, su efectividad.

Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas y la somnolencia.

Anticonvulsivantes

Los anticonvulsivantes que se utilizan en el tratamiento de la NDD son los que bloquean los receptores de la subunidad alfa2delta de los canales del calcio: gabapentina y pregabalina. También disponen de ensayos clínicos carbamazepina, lamotrigina y topiramato.

Gabapentina

Tiene indicación y estudios controlados en el tratamiento de la NDD (9, 10). Otros trabajos han puesto de manifiesto que también mejora la calidad de vida en un amplio espectro de pacientes con dolor neuropático.

Se inicia con dosis de 100 a 300 mg al acostarse o 100-300 mg tres veces al día. Se realizan aumentos de 100-300 mg cada 1-7 días dependiendo de la tolerancia y repartiendo las dosis en tres tomas diarias. La dosis eficaz varía de 900-3.600 mg/día. No tiene una farmacocinética lineal a diferencia de la pregabalina, y con escalado progresivo de las dosis se minimizan sus posibles efectos secundarios. La respuesta al tratamiento se valora después de un periodo de titulación entre las 3 y 8 semanas y al menos 2 semanas después en la dosis eficaz.

Se absorbe por vía oral y se elimina íntegramente por vía renal. Tiene escasas interacciones con otros fármacos, pero debe ajustarse su dosificación en la

insuficiencia renal. Sus efectos secundarios más frecuentes son mareo, somnolencia y vértigo.

Pregabalina

En nuestro país tiene indicación aprobada en dolor neuropático periférico y central. Dispone de estudios controlados en el tratamiento de la NDD (11-13). El tratamiento se inicia con ascensos de dosis de 75 mg cada 3-7 días hasta una dosis máxima de 600 mg repartidas en dos tomas al día. En pacientes ancianos el tratamiento se debería iniciar con dosis nocturna de 25 mg y ascensos progresivos hasta la dosis eficaz para mejorar la tolerancia. La dosis eficaz varía de 150 a 600 mg/día en dos tomas. Una vez titulada la dosis eficaz puede evaluarse la respuesta al tratamiento en 4 semanas.

Se absorbe por vía oral y se excreta por vía renal sin metabolizar; es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sus efectos secundarios más frecuentes son el mareo y la somnolencia. Puede producir edemas y ganancia de peso.

Opioides

Son fármacos con un NNT favorable en los ensayos clínicos, si bien, los opioides no son considerados en las guías como fármacos de primera elección. Además, otros tratamientos aprobados para el dolor neuropático (gabapentina, pregabalina, duloxetina) han demostrado en los ensayos clínicos mejoría de la comorbilidad (ansiedad, depresión, mejora del sueño y de la calidad

de vida), mientras que en los estudios con opioides, en los pocos ensayos que lo han hecho, los resultados no han sido siempre homogéneos:

Tramadol

Es un opioide que actúa sobre los receptores μ y sobre la inhibición de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina. Ha demostrado eficacia superior a placebo en NDD a dosis de 200-400 mg/día (14). El mareo, las náuseas y los vómitos son sus efectos adversos más frecuentes. Estos efectos secundarios se pueden minimizar, comenzando la titulación con gotas y dosis inicial nocturna (una o dos pulsaciones cada 6-8 horas, que equivalen a 12,5 o 25 mg, respectivamente). Se pueden realizar aumentos de dosis de 50-100 mg/día repartidos en tres tomas cada 3-7 días si la tolerancia es buena. No se deberían superar los 300 mg/día en ancianos. La respuesta al tratamiento puede evaluarse a las 4 semanas desde la titulación. Hay que pensar en la posibilidad de un síndrome serotoninérgico si se asocia con antidepresivos o triptanes.

Oxicodona

Es un opioide derivado sintético de la tebaína y análogo de la codeína, tan potente como la morfina. Tiene estudios controlados en NDD (15, 16). Su biodisponibilidad es del 50-70%. La eficacia analgésica es comparable a la de la morfina, con una relación oxicodona/morfina de 1/1,5-2. Se comercializa en comprimidos de liberación controlada de 5, 10, 20, 40 y 80 mg. En esta

presentación se administra cada 12 horas y tiene una farmacocinética que permite un primer pico plasmático a la hora de la administración. La asociación con naloxona en un único comprimido reduce los efectos secundarios gastrointestinales. También existen comprimidos de liberación inmediata que pueden ser útiles para la administración inicial hasta la titulación. Oxiconona no tiene techo analgésico, pero es recomendable que si en un periodo de 4 a 6 semanas después de la titulación no hay respuesta o la respuesta es parcial, debería derivarse al paciente a la unidad especializada del dolor para valorar la necesidad de dosis altas.

Fármacos tópicos

Capsaicina

Es un analgésico de aplicación tópica, alcaloide natural derivado de la guindilla. Actúa por depleción de la sustancia P, neurotransmisor de los impulsos dolorosos en las terminaciones nerviosas periféricas. Se presenta como una crema tópica con dos concentraciones del producto 0,025 y 0,075%. La menos concentrada (0,025%) no ha demostrado mejor actividad que placebo. Se debe aplicar tres o cuatro veces al día, en poca cantidad y sin masajear durante al menos 8 semanas. Son frecuentes los efectos adversos, como picor, escozor o irritación, que podrían minimizarse con una instauración progresiva de la dosis (17, 18).

Actualmente existe una presentación de parches dérmicos con alta concentración de capsaicina (8%) que se

aplican durante 1 hora, con resultados muy alentadores, pero que está reservada para su utilización monitorizada en centros especializados de tratamiento del dolor.

Lidocaína tópica (parches de lidocaína al 5%)

Es un fármaco que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor neuropático periférico, aunque su indicación aprobada es el tratamiento de la neuralgia postherpética con alodinia. La dosis máxima es de tres parches al día durante un máximo de 12 horas al día. La respuesta al tratamiento puede evaluarse a las 3 semanas. En determinados pacientes puede ser útil por su buen perfil de eficacia/seguridad (19).

En la tabla 3 se presentan los diferentes NNT de los fármacos con mayor evidencia para el tratamiento de la NDD.

| Tabla 3. Fármacos útiles en la neuropatía diabética dolorosa: dosis diaria y NNT | | |
|---|--------------------------|------------|
| Fármaco | Dosis diaria (mg) | NNT |
| Pregabalina | 150-600 | 3,3 |
| Gabapentina | 900-3.600 | 4,3 |
| Amitriptilina | 10-150 | 1,3 |
| Duloxetina | 60-120 | 5,1 |
| Tramadol | 200-400 | 3,8 |
| Oxicodona | 20-80 | 2,6 |

NNT: número necesario de pacientes para reducir al menos un 50% la intensidad de dolor en comparación con placebo.

Fuente: Lindsay, et al. Am Fam Physician 2010.

GUÍAS CLÍNICAS Y DOCUMENTOS DE CONSENSO

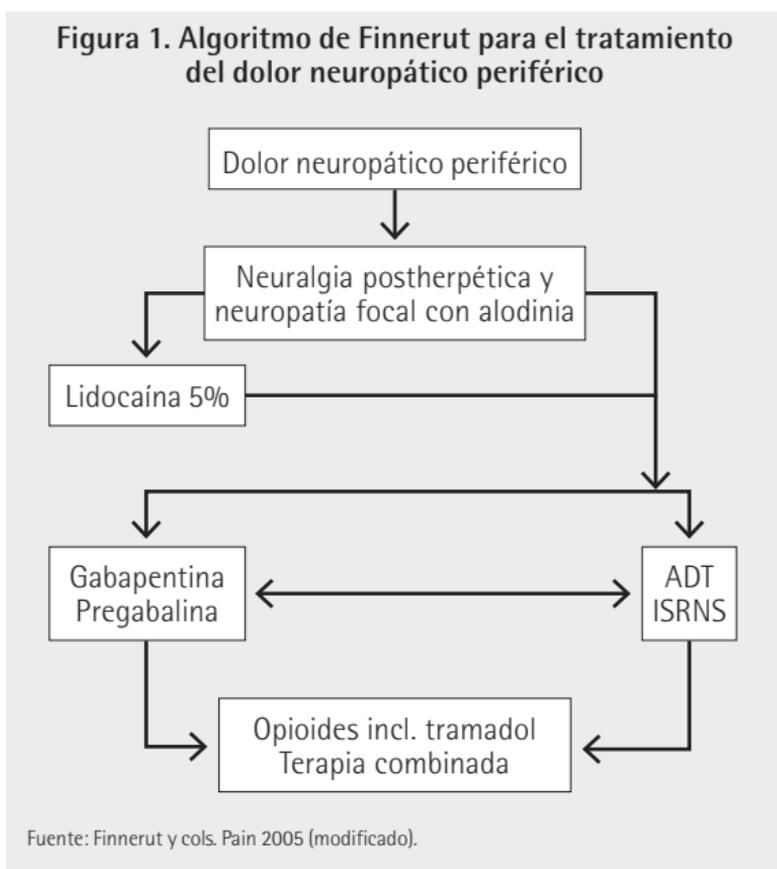
La mayoría de las guías clínicas proponen un primer escalón terapéutico con antidepresivos (tricíclicos o, en su caso, inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina y serotonina –ISRNS–) o anticonvulsivantes (pregabalina o gabapentina) para el tratamiento de la NDD, dejando los opioides (tramadol, oxicodona) en un segundo escalón. Su eficacia es comparable a la de anticonvulsivantes o tricíclicos, pero no se consideran medicamentos de primera línea debido a sus efectos secundarios, la tolerancia y la incierta seguridad y eficacia en estudios controlados a largo plazo.

A continuación se exponen algunas de las guías o documentos de consenso más relevantes:

ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO DE FINNERUP (FIGURA 1) (20)

Se publicó en 2005 y se basó en la evidencia disponible en aquel momento, utilizando como herramienta comparativa entre los distintos fármacos el NNT. En el dolor neuropático periférico, el NNT más bajo fue de antidepresivos tricíclicos, seguidos de opioides y los anticonvulsivantes gabapentina y pregabalina. Aunque se propone un algoritmo básico, cada tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta las comorbilidades y las interacciones con otros fármacos. Los antidepresivos serían de elección en el caso de depresión

Figura 1. Algoritmo de Finnerut para el tratamiento del dolor neuropático periférico



asociada, y algunos tricíclicos y los anticonvulsivantes si hay alteraciones del sueño.

GUÍA CLÍNICA DEL GRUPO DE DOLOR NEUROPÁTICO DE LA INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (IASP), PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO (21)

Es esencial explicar al paciente el diagnóstico y el plan de tratamiento estableciendo objetivos realistas. Tricíclicos, antidepresivos duales (ISRSN), anticonvul-

sivantes alfa2delta y lidocaína tópica han demostrado eficacia en dolor neuropático y se recomiendan como medicamentos de primera línea. En pacientes que no han respondido a estos medicamentos de primera línea por sí sola y en combinación, se deberían iniciar analgésicos opioides como un tratamiento de segunda línea solos o en combinación con uno de los medicamentos de primera línea. Los opioides también pueden considerarse de primera línea en pacientes seleccionados; por ejemplo, hasta la titulación de los fármacos de primera línea o en casos de exacerbaciones del dolor de intensidad severa.

Para los pacientes que no han respondido adecuadamente al manejo farmacológico o quienes tienen dolor asociado con comorbilidades importantes o con un alto nivel de discapacidad, es necesaria la derivación precoz a un especialista en dolor para valorar tratamientos no farmacológicos y tratamientos invasivos.

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD CANADIENSE DE DOLOR (22)

Es una guía clínica publicada en 2007 por Moulin y cols. sobre manejo analgésico del dolor neuropático, usando la evidencia científica y dirigida preferentemente a médicos de Atención Primaria. Los criterios que se utilizan son efectividad analgésica según grado de evidencia, tolerabilidad, facilidad de manejo y relación coste-eficacia. El tratamiento se inicia con monoterapia y si no cede el dolor se aconseja combi-

nación de analgésicos de primera y segunda línea. Hay que mantener medidas no farmacológicas (fisioterapia, ejercicio moderado) y soporte psicológico, junto a los diferentes fármacos.

Las recomendaciones son las siguientes:

- En primera línea analgésica en dolor neuropático y selectivamente en NDD se recomiendan los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina) o los antiepilépticos, como la gabapentina y la pregabalina. Si hay falta de respuesta, es recomendable rotar con otro del mismo grupo. Aunque los antidepresivos tricíclicos son fármacos considerados de primera línea por su bajo coste y NNT reducidos, se les considera peor tolerados por los importantes efectos secundarios que presentan y su uso está restringido sobre todo en pacientes de edad avanzada y cardiopatas.
- En segunda línea estarían los ISRNS (venlafaxina y duloxetina) y los parches de lidocaína.
- La tercera línea la ocupan los opioides: tramadol y oxicodona.

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE DOLOR NEUROPÁTICO (23)

Es un documento de consenso elaborado por representantes de siete sociedades científicas de nuestro país (entre ellas SEMERGEN), que intenta resumir la información de la literatura médica

disponible usando el manual metodológico para la elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud, evaluando la calidad de la información con los respectivos grados de recomendación. Ha sido publicada en 2009 como ayuda diagnóstica y terapéutica a los diferentes profesionales, sobre todo de Atención Primaria (tabla 4). Si hay fracaso analgésico se recomienda rotar fármacos o la combinación de fármacos de mayor evidencia y distinto mecanismo de acción. Tienen grado de recomendación A, y se sitúan como primera línea de tratamiento gabapentina o pregabalina, tricíclicos, o duloxetina o venlafaxina.

Tabla 4. Líneas de tratamiento de la NDD; conferencia de consenso para el diagnóstico y el tratamiento del dolor neuropático

| GBP/PGB (A) | ADT (A) | DLX/VFX (A) |
|---------------------|---------------------|-------------|
| Tramadol (A) | Oxicodona (A) | OXC/LMT (B) |
| Capsaicina tóp. (C) | P. lidocaína 5% (C) | |

Abreviaturas: (A) (B) (C): grados de recomendación; GBP: gabapentina; PGB: pregabalina; DLX: duloxetina; VFX: venlafaxina; OXC: oxcarbamazepina; LMT: lamotrigina; P. lidocaína: parche de lidocaína.

Fuente: Martínez-Salio y cols. Med Clin 2009.

GUÍA CLÍNICA DE LA EFNS 2010 (24)

En el tratamiento de la NDD, los fármacos se clasifican de acuerdo con su nivel de recomendación y se adjudican de esta manera en primera, segunda y tercera línea de tratamiento (tablas 5 y 6).

Tabla 5. Grados de recomendación para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. Guía Clínica de la EFNS 2010

| Nivel A | Nivel B | Nivel C | Ineficaces o resultados discrepantes |
|--------------------------|-------------------|---------------|--------------------------------------|
| Duloxetina | Toxina botulínica | Carbamazepina | Capsaicina crema |
| Gabapentina/ morfina | Dextrometorfano | Fenitoína | Lacosamida |
| Tricíclicos | Gabapent/venlaf | | Lamotrigina |
| Gabapentina | Levodopa | | Memantina |
| Oxicodona | | | Mexiletina |
| Pregabalina | | | Mianserina |
| Tramadol | | | IRSS |
| Tramadol/ paracetamol | | | Oxcarbamazepina |
| Venlafaxina | | | Topiramato |
| | | | Valproico |

Fuente: Attala, et al. EFNS guidelines. European Journal of Neurology 2010.

Tabla 6. Recomendaciones en primera y segunda línea para el tratamiento de la NDD. Guía Clínica de la EFNS 2010

| Primera línea | Segunda línea |
|---------------|---------------|
| Duloxetina | Opioides |
| Gabapentina | Tramadol* |
| Pregabalina | |
| Tricíclicos | |
| Venlafaxina | |

* Tramadol puede considerarse de primera línea en pacientes con exacerbaciones agudas, especialmente para la combinación de tramadol-paracetamol.

Fuente: Attala, et al. EFNS guidelines. European Journal of Neurology 2010.

RECOMENDACIONES DE LA AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF NEUROMUSCULAR AND ELECTRODIAGNOSTIC MEDICINE, AND THE AMERICAN ACADEMY OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION (25)

Se trata de una guía científicamente y clínicamente relevante basada en la evidencia disponible para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. Es una revisión sistemática de la literatura desde 1960 hasta 2008 en la que se tenían en cuenta la eficacia de un determinado tratamiento farmacológico o no farmacológico para reducir el dolor y también para mejorar la calidad de vida de los pacientes con NDD. En esta guía, pregabalina es eficaz y debe ofrecerse para alivio de la NDD (grado A de recomendación). Capsaicina, venlafaxina, duloxetina, amitriptilina, gabapentina, valproato y opioides (morfina, tramadol y oxicodona) son probablemente eficaces y pueden considerarse para el tratamiento (grado de recomendación B). Los efectos secundarios limitan la utilidad de muchos de los tratamientos disponibles y pocos estudios tienen suficiente información sobre los efectos del tratamiento sobre la calidad de vida. La estimulación eléctrica percutánea se incluye también con grado de recomendación B.

GUÍA DE CONSENSO Y REVISIÓN DE SMITH Y ARGOFF SOBRE EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA DOLOROSA (26, 27)

En 2006 se publicó un documento de consenso por Argoof para el tratamiento de la NDD y posteriormente

una revisión por este mismo autor en 2011. En este trabajo se relacionan los fármacos para el tratamiento de la NDD en primera y segunda línea, incluyendo aquellos de uso tópico, como la capsaicina y la lidocaína (tabla 7).

Tabla 7. Fármacos de primera y segunda línea para el tratamiento de la NDD

| Líneas de tratamiento | Razón | Fármaco |
|------------------------------|---|---|
| Primera línea | ≥ 2 RCTs en NDP-D. | Duloxetina, oxicodona, pregabalina, ADT. |
| Segunda línea | 1 RCT en DPD-D; ≥ 1 en otras neuropatías dolorosas. | Carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, tramadol, venlafaxina. |
| Tópicos | Mecanismo de acción. | Capsaicina, lidocaína. |

Abreviaturas: RCT: ensayos clínicos controlados; ADT: tricíclicos; NDP-D: neuropatía diabética dolorosa.

Fuente: Argooff, et al. Mayo Clin Proc 2006.

La polifarmacia racional en el tratamiento de la NDD incluye la capacidad de reducir la toxicidad, aportar opciones ante los fracasos del tratamiento, aprovechar mecanismos complementarios de acción y disminuir las interacciones. Si los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento de primera línea o experimentan eventos adversos, puede ser necesario realizar una modificación de su tratamiento. A continuación se muestra una interesante tabla del mismo

autor sobre polifarmacia racional en el tratamiento de la NDD (tabla 8).

Tabla 8. Polifarmacia racional en la NDD

| Agentes de primera línea | Recomendaciones asociadas | No recomendados |
|---------------------------|---|----------------------------------|
| ISRN | $\alpha 2\delta$ ligandos, opioides, tópicos. | Otros ISRSN, ADT, tramadol. |
| $\alpha 2\delta$ ligandos | ISRSN, ADT, opioides, tramadol, tópicos. | Otros $\alpha 2\delta$ ligandos. |
| ADT | $\alpha 2\delta$ ligandos, opioides, tópicos. | ISRSN, tramadol. |
| Opioides potentes | ISRSN, $\alpha 2\delta$ ligandos, ADT, tópicos. | Otros opioides. |
| Tramadol | $\alpha 2\delta$ ligandos, opioides, tópicos. | ISRSN, ADT |
| Tópicos | ISRSN, $\alpha 2\delta$ ligandos, ADT, opioides, tramadol, otros tópicos. | Ninguno. |

Abreviaturas y aclaraciones: ISRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina; $\alpha 2\delta$ ligandos: gabapentina y pregabalina; ADT: tricíclicos.

Fuente: Argooff, et al. Mayo Clin Proc 2006.

THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE 2010 (28)

Este trabajo es una excelente síntesis de la evidencia disponible para el tratamiento de la NDD y está dirigido a médicos de Atención Primaria (tabla 9). Muy interesante es la inclusión de una tabla modificada de Argooff y cols., en la que se señalan precauciones sobre el manejo de los fármacos de primera línea para el tratamiento de la NDD (tabla 10).

Tabla 9. Tratamiento farmacológico de la neuropatía diabética dolorosa

| Opciones para el tratamiento farmacológico | | |
|--|---|---|
| Primera línea | Segunda línea | Tercera línea |
| <ul style="list-style-type: none"> • Alfa delta ligandos del Ca: <ul style="list-style-type: none"> - Gabapentina. - Pregabalina. • ISRSN: <ul style="list-style-type: none"> - Duloxetine. - Venlafaxina. • Lidocaína tópica: <ul style="list-style-type: none"> - Parches al 5%. • Antidepresivos tricíclicos: <ul style="list-style-type: none"> - Aminas secundarias: <ul style="list-style-type: none"> - Nortriptilina. - Desimipramina. - Aminas terciarias: <ul style="list-style-type: none"> - Amitriptilina. - Imipramina. | <ul style="list-style-type: none"> • Agonistas opioides: <ul style="list-style-type: none"> - Morfina. - Oxidona. - Metadona. • Tramadol. | <ul style="list-style-type: none"> • Anticonvulsivantes: <ul style="list-style-type: none"> - Carbamazepina. - Lamotrigina. - Oxcarbamazepina. - Fenitoína. - Topiramato. - Valproico. • Antidepresivos: <ul style="list-style-type: none"> - Bupropion. - Citalopram. - Paroxetina. • Antiarrítmicos: <ul style="list-style-type: none"> - Mexiletina. • Capsaicina tópica. |

Fuente: Kuritzky L. The Journal of Family Practice 2010.

Tabla 10. Comorbilidad en la elección del tratamiento. Sumario de Guía NICE

| Enfermedad | Evitar |
|---|---|
| Glaucoma | ADT, DLX(a) |
| Ortostatismo | ADT, DLX, oxidona |
| Anormalidad cardiológica o electrocardiográfica | ADT |
| HTA | ADT, DLX(b) |
| Insuficiencia renal | DLX(c), GBP(d), oxidona(d), PGB(d), tramadol(d) |
| Insuficiencia hepática | DLX, oxidona, tramadol |
| Edemas | PGB, GBP |
| Ganancia de peso | ADT, PGB |
| Depresión | Oxidona, PGB |

**tabla 10. Comorbilidad en la elección del tratamiento.
Sumario de Guía NICE (continuación)**

| | |
|--------------------|--------------------------|
| Ansiedad | GBP, oxicodona, tramadol |
| Disfunción eréctil | DLX, oxicodona, PGB, ADT |

DLX: duloxetina; PGB: pregabalina; GBP: gabapentina; ADT: tricíclicos.

a: contraindicado en glaucoma de ángulo estrecho no controlado; b: existen estudios en los que duloxetina es segura en pacientes hipertensos, aunque parece prudente evitarla en hipertensos no controlados; c: evitar cuando el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/m;

d: reducir dosis cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 ml/m.

Fuente: Tan T, et al. *BMJ* 2010 (modificado).

GUÍA NICE Y SUMARIO (29)

Las recomendaciones de la Guía NICE, sumariadas por Tan T y cols. en *BMJ*, se basan en alta o moderada calidad de ensayos clínicos controlados y aleatorizados y criterios de costes. Para el tratamiento de la NDD deberá ofrecerse duloxetina como fármaco de primera línea; si está contraindicada, por ejemplo, debido a hipertensión no controlada o a insuficiencia renal, se debe ofrecer amitriptilina.

Se debe comenzar el tratamiento con duloxetina con 60 mg al día (menor dosis inicial puede ser aconsejable para algunas personas), pudiendo administrarse, si son necesarias y toleradas, dosis máximas diarias de 120 mg. Amitriptilina se debe iniciar con 10 mg al día, con ascensos hasta una dosis máxima diaria recomendada de 75 mg.

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE GERIATRÍA (30)

Por su interés, se reproducen a continuación algunas recomendaciones importantes de la Sociedad

Americana de Geriátría respecto al tratamiento en ancianos con coadyuvantes analgésicos:

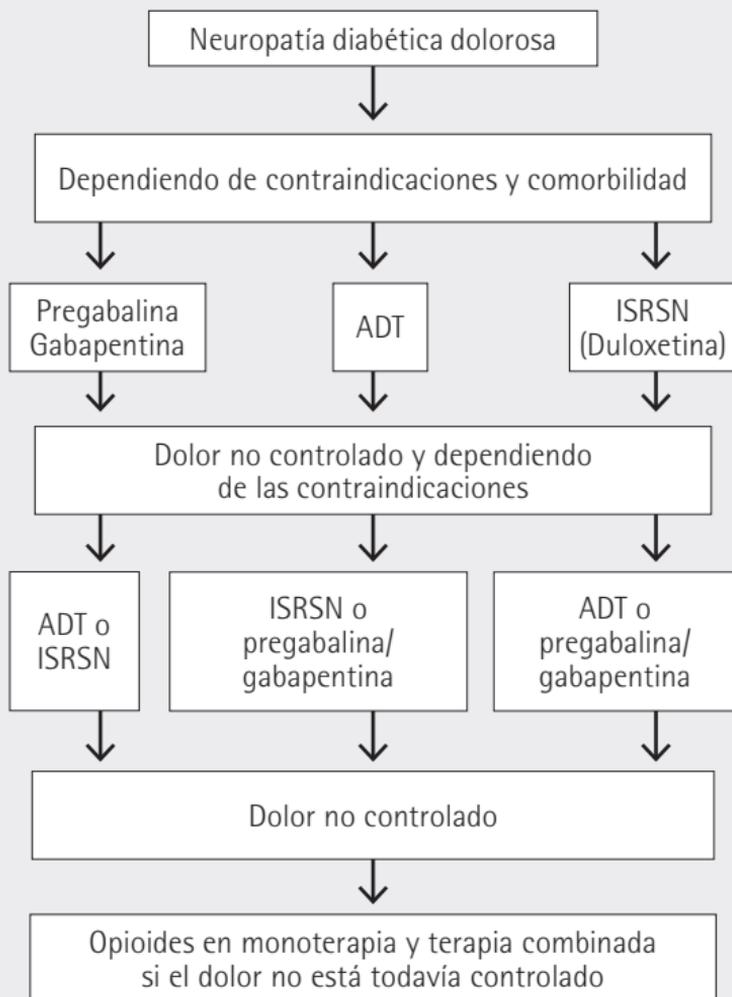
- Los antidepresivos tricíclicos deben evitarse en ancianos debido a un mayor riesgo de efectos adversos anticolinérgicos (glaucoma, hipertrofia prostática, sequedad de boca) y cardiovasculares (ortostatismo, arritmias).
- Venlafaxina se asocia a aumentos de tensión arterial con dosis más altas (150 mg/día).
- Con duloxetina se debe monitorizar la tensión arterial y tener en cuenta las interacciones con otros fármacos.
- Gabapentina y pregabalina pueden producir edemas, ataxia y sedación.

La terapia debe comenzar con la dosis más baja posible y aumentar lentamente de acuerdo con la respuesta y efectos adversos, con la salvedad de que algunos agentes tienen una acción retardada y los beneficios terapéuticos son lentos hasta alcanzarlos. Por ejemplo, gabapentina puede requerir 2-3 semanas para ser eficaz.

ALGORITMO TERAPÉUTICO DE PLUIJMS Y COLS. (31)

En este trabajo se presenta un algoritmo terapéutico que resume de manera práctica los trabajos expuestos con anterioridad (figura 2).

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa



ADT: antidepresivos tricíclicos; ISRSN: antidepresivos duales.
Fuente: Pluijms, et al. Pain Practice 2011 (modificado).

TERAPIA COMBINADA Y NUEVOS FÁRMACOS

En los últimos años se publicaron algunos ensayos clínicos que han valorado la eficacia de diferentes asociaciones:

- Gabapentina y morfina en pacientes con neuropatía periférica (diabética o postherpética) (32). La asociación de ambos fármacos mostró mayor alivio del dolor que ambos por separado y con menores dosis.
- Gabapentina y oxicodona en pacientes con NDD refractarios a dosis altas de gabapentina (33). Este estudio proporciona la primera evidencia de que la terapia combinada de oxicodona de liberación prolongada y gabapentina tiene un efecto clínicamente significativo en el alivio del dolor, la mejoría del sueño y una mejor funcionalidad.

Tapentadol es un nuevo opioide disponible en nuestro país, con un mecanismo de acción dual, por ser agonista del receptor μ , eficaz en dolor nociceptivo, y por bloqueo de la recaptación de la noradrenalina, útil en dolor neuropático. Tapentadol dispone de un ensayo controlado en NDD (34). Se administra en dosis de 100-250 mg dos veces al día. Puede iniciarse el tratamiento con incrementos de 50 mg/12 h de tapentadol de liberación controlada cada 3 días, hasta alcanzar la dosis eficaz. Los efectos adversos más comunes fueron náuseas, mareos, somnolencia y estreñimiento.

La monitorización de la respuesta al tratamiento en pacientes con NDD es esencial; al paciente hay que preguntarle en cada visita acerca de la intensidad del dolor, la mejoría del sueño y el impacto físico y social (35). La evaluación de la respuesta al tratamiento pre-

cisará al menos de 4 a 6 semanas después de alcanzada la titulación. Cuando el dolor es refractario a la monoterapia o en su caso politerapia, el paciente deberá ser derivado a una unidad especializada de tratamiento del dolor.

CONCLUSIONES

La neuropatía diabética periférica, sea o no dolorosa, no puede entenderse como una entidad aislada, y debe requerir un enfoque multidisciplinar e integral. El manejo de la neuropatía diabética dolorosa (NDD) y sus complicaciones incluye la prevención, el tratamiento fisiopatológico y el alivio sintomático. En la prevención, las medidas más importantes son reforzar el control de la hiperglucemia y la monitorización de factores de riesgo cardiovascular, evitar la aparición del pie diabético y tratar la comorbilidad asociada. La mayoría de las guías clínicas para el tratamiento de la NDD proponen un primer escalón terapéutico con antidepresivos (tricíclicos o duales, como duloxetina) o anticonvulsivantes (pregabalina o gabapentina), dejando los opioides (tramadol, oxicodona) en un segundo escalón. Si la respuesta es parcial, se plantea una asociación de ambos grupos o el cambio a otro grupo si no hubiera respuesta o por imposibilidad de continuar el tratamiento por los efectos secundarios. Si no hay mejoría, en ese caso se propone utilizar opioides. La falta de respuesta al tratamiento es indicación para la derivación del paciente a una unidad especializada de tratamiento del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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: 837-53.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:S1.
4. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004 Feb; 21(2):114-21.
5. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD005454.
6. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005 Jul; 116(1-2):109-18.
7. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005 Sep-Oct; 6(5):346-56.
8. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004 Aug; 110(3):697-706.
9. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients

with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998 Dec 2; 280(21):1.831-6.

10. Sandercock D, Cramer M, Wu J, et al. Gabapentin extended release for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial [letter]. *Diabetes Care* 2009 Feb; 32(2):e20.

11. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005 Apr; 6(4):253-60.

12. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004 Dec 14; 3(11):2.104-10.

13. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004 Aug; 110(3):628-38.

14. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998 Jun; 50(6):1.842-6.

15. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003 Mar 25; 60(6):927-34.

16. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003 Sep; 105(1-2):71-8.

17. Capsaicin Study Group. Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15:159-65. Capsaicin Study Group. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin.

cin: a multicenter, double blind, vehicle-controlled study. *Arch Intern Med* 1991; 151:2.225-9.

18. Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB, et al. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy: controlled study with long-term follow-up. *Diabetes Care* 1992 Jan; 15(1):8-14.

19. Meier T, Wasner G, Faust M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Pain* 2003 Nov; 106(1-2):151-8.

20. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005, 118:289-305.

21. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen T, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132:237-51.

22. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CPN, Sesle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain. Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007; 12(1):13-21.

23. Martínez-Salio A, Gómez de la Cámara A, Ribera Canudas V, Montero Homs J, Blanco Tarrío E, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clín* 2009 (Barc) 2009 Oct 31; 133(16):629-36.

24. Attala N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikk T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology* 2010; 17:1.113-23.

25. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular

and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R* 2011 Apr; 3(4):345-52, 352.e1-21. <http://www.neurology.org/content/early/2011/04/08/WNL.0b013e3182166ebe>.

26. Argooff, et al. Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. Consensus Guidelines: Treatment Planning and Options. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(suppl. 4):12-25.

27. Smith H, Argoff CE. Pharmacological Treatment of Diabetic Neuropathic Pain. *Drugs* 2011; 71(5):557-89.

28. Kuritzky L. Managing diabetic peripheral neuropathic pain in primary care. *The Journal of Family Practice* 2010; 59(5)15-22.

29. Tan T, Barry P, Reken S, Baker M, on behalf of the Guideline Development Group Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 340:c1.079. doi: 10.1136/bmj.c1079.

30. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *JAGS* 2009; 57:1.331-46. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x.

31. Pluijms W, Huygen F, Cheng J, Mekhail N, Van Kleef M, Van Zundert J, Van Dongen R. Painful Diabetic Polyneuropathy. *Pain Practice* 2011; 11:191-8. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00435.x.

32. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352:1.324-34.

33. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008; 12(6):804-13.

34. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*; 27:151-62.
35. Lindsay T, Rodgers B, Savath V, Hettinger K. Treating Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Am Fam Physician* 2010; 82(2):151-8. Downloaded from the American Family Physician Web site at www.aafp.org/afp.

ESCYM00296

Patrocinado por

Lilly
Respuestas que importan.