

EVIDENCIA vs EXPERIENCIA

DOLOR. 2009;24:41-50

Neuropatía diabética

G. GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ¹ Y E. GUTIÉRREZ-RIVAS²

RESUMEN

La neuropatía diabética (ND) se define como la disfunción del sistema nervioso periférico en pacientes diabéticos. La ND constituye la complicación más frecuente de la diabetes *mellitus*. A su vez, la diabetes es la causa más frecuente de neuropatía en los países industrializados. Su presencia se relaciona con un aumento de la morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos. Es el principal factor de riesgo de pie diabético. La ND es en realidad varios síndromes clínicos con diferentes patogenias y tratamientos. En este artículo se revisan los conocimientos actuales sobre la patogenia, las manifestaciones clínicas, la prevención y el tratamiento de la ND. Se ilustra con un caso clínico.

Palabras clave: Neuropatía diabética. Dolor neuropático. Prevención. Tratamiento. Revisión.

ABSTRACT

Diabetic neuropathy is defined as the dysfunction of the peripheral nervous system secondary to diabetes mellitus. It represents the most frequent complication of diabetes. It is the most frequent cause of neuropathy in the western world. It is associated with an enhanced risk of morbidity and mortality in diabetic patients. It is the main risk factor of diabetic foot. It is categorized into different clinical syndromes with different pathogenic mechanisms and treatments. This article reviews the current knowledge on pathogenesis, clinical manifestations, prevention and treatment of diabetic neuropathy. A case is discussed. (DOLOR. 2009;24:41-50)

Corresponding author: Gerardo Gutiérrez-Gutiérrez, g3.neuro@gmail.com

Key words: Diabetic neuropathy. Neuropathic pain. Prevention. Treatment. Review.

¹Servicio de Neurología
Hospital Infanta Sofía
San Sebastián de los Reyes
Madrid

²Sección de Neuromuscular
Servicio de Neurología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
Madrid

Dirección para correspondencia:

Gerardo Gutiérrez-Gutiérrez
Hospital Infanta Sofía
Paseo de Europa, 34
28702 San Sebastián de los Reyes, Madrid
E-mail: g3.neuro@gmail.com

DEFINICIÓN

La ND se define como la disfunción del sistema nervioso periférico y autónomo en pacientes diabéticos. Se considera una complicación microvascular de la diabetes *mellitus* (DM). Su presencia se relaciona con un aumento de la morbilidad y mortalidad. Es el principal factor de riesgo de pie diabético.

CLASIFICACIÓN

No existe una única forma de ND. Bajo este nombre se entienden numerosos síndromes, algunos característicos de la diabetes, otros no. Se han propuesto varias clasificaciones. La más utilizada es la de Thomas (Tabla 1). En general, salvo especificación expresa, cuando hablemos de ND nos referiremos a la polineuropatía (PNP) diabética.

EPIDEMIOLOGÍA

La ND es la neuropatía más frecuente en los países industrializados (la lepra a nivel mundial)¹. Se calcula que hasta el 50% de los diabéticos puede llegar a padecerla. La dificultad de establecer unos criterios diagnósticos precisos explica la variación de las cifras epidemiológicas. Dyck, et al., utilizando una combinación de manifestaciones clínicas, estudios de conducción, test de valoración cuantitativa y estudios de variabilidad de la frecuencia cardíaca, obtuvieron cifras de prevalencia de 54% en diabéticos tipo 1 y de 45% en diabéticos tipo 2². En un estudio similar realizado en España la prevalencia de ND fue de un 22,7%, 12,9% en pacientes con DM tipo 1 y 24,1% en pacientes con DM tipo 2. Un 54% de los pacientes con úlceras por pie diabético tenía ND en contraste con el 19,9% de los pacientes sin úlceras³. En un estudio transversal hecho en España, el 14,6% de los pacientes de una consulta de neurología que consultó por dolor neuropático lo hacía por dolor relacionado con ND^{4,5}.

Aproximadamente un 10% de los pacientes diabéticos puede padecer neuropatía por causas ajenas a la diabetes.

Factores de riesgo (Tabla 2). El factor más importante para el desarrollo de la ND es la presencia

Tabla 1. Clasificación de la neuropatía diabética

- Neuropatía de la hiperglucemia y neuropatía de la intolerancia hidrocarbonada.
- Neuropatías generalizadas.
 - Sensitivomotoras
 - Disautonomía diabética
 - Neuropatía sensitiva aguda dolorosa
- Neuropatías focales o multifocales
 - Neuropatías craneales
 - Radiculoneuropatía toracoabdominal
 - Mononeuropatías en extremidades (por atrapamiento y compresión)
 - Amiotrofia diabética (síndrome de Bruns-Garland, neuropatía diabética proximal, plexopatía diabética)
- Neuropatía hipoglucémica

de hiperglucemia. Varios estudios han demostrado que el control estricto de las cifras de glucemia evita la aparición y retrasa la progresión de la ND en la diabetes tipo 1⁶. En la diabetes tipo 2 esto no ha llegado a demostrarse, pero parece lógico pensar que ocurra de la misma manera.

Los factores de riesgo vascular también han sido implicados en la patogenia de la ND⁷. La presencia de hipertrigliceridemia, HTA, tabaquismo o un índice de masa corporal (IMC) elevado se han relacionado con un aumento en el riesgo de sufrir ND. También la existencia de enfermedad cardiovascular concomitante, independientemente de los factores de riesgo vascular, se ha asociado con el doble de riesgo de padecer ND.

PATOGENIA

En el proceso patogénico de la ND se implican factores metabólicos, genéticos, isquémicos e inmunológicos que lesionan el sistema nervioso periférico

Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de la ND

- Hiperglucemia
- Duración de la diabetes
- Edad
- HTA
- Tabaquismo
- Hipertrigliceridemia
- IMC elevado

y/o interfieren con sus mecanismos de reparación. Dada la naturaleza heterogénea de la ND, es posible que en cada síndrome los factores implicados sean distintos y se combinen en diferente proporción.

Factores metabólicos

Hiperglucemia

En diversos estudios se ha demostrado que la normalización de la glucemia mejora los datos neurofisiológicos. Sin embargo, es posible que la hiperglucemia afecte funcionalmente al SNP y no estructuralmente.

Productos finales de glicosilación avanzada

El exceso de glucosa sanguínea acaba adhiriéndose a aminoácidos de proteínas plasmáticas o tisulares, primero de forma reversible y después de forma irreversible, formando los PFGA. Los PFGA se unen *in vitro* al colágeno y se han implicado en las complicaciones microvasculares de la diabetes. Además aumentan la permeabilidad vascular, son procoagulantes, alteran la expresión de moléculas de adhesión y aumentan la formación de radicales libres. A través de estos mecanismos y probablemente de otros pueden contribuir al daño neurológico.

Acúmulo de sorbitol

La glucosa que entra en la célula se metaboliza a sorbitol por la aldosa reductasa. El acúmulo de sorbitol intracelular aumenta la osmolaridad celular, reduce los niveles de mioinositol celular en el nervio y altera el metabolismo celular. Se están estudiando inhibidores de la aldosa reductasa como fármacos neuroprotectores.

Aumento del estrés oxidativo. A través de diferentes vías, la hiperglucemia produce un aumento del estrés oxidativo. El acúmulo de radicales libres produce daño nervioso periférico. El uso de ácido α -lipoico, un antioxidante, parece haber demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático de la ND.

Reducción de ácidos grasos esenciales

La síntesis de ácidos grasos esenciales se encuentra reducida en la diabetes experimental. Este déficit se ha asociado a citotoxicidad y a isquemia endoneural.

Factores neurotróficos

Los niveles séricos de factor de crecimiento neural se encuentran disminuidos en pacientes con ND, posiblemente en relación a anticuerpos antiinsulina de reacción cruzada.

Factores genéticos

Sólo el 50% de los pacientes con diabetes desarrollan ND. La mayoría de los pacientes con ND tienen antecedentes familiares no sólo de DM sino también de ND⁸. Se han detectado polimorfismos en el gen de la aldosa reductasa que se asocian a ND⁹.

Isquemia

Se han identificado lesiones en el nervio sural de tipo multifocal que sugieren isquemia. Además se han podido detectar alteraciones ultraestructurales en los *vasa nervorum*. La asociación de ND con los factores de riesgo vascular también sugiere un papel patológico de la isquemia en el desarrollo de la ND.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología es diferente en cada síndrome. Se debe tener en cuenta que en muchos pacientes puede concurrir más de un síndrome.

Neuropatía de la intolerancia hidrocarbonada

En el 25-36% de los pacientes estudiados por presentar PNP dolorosa de fibra fina se han encontrado alteraciones en el metabolismo de la glucosa. No está claro que esta PNP sea reversible¹⁰.

Neuropatías generalizadas

Sensitivomotoras

Es el tipo de ND más frecuente y la que generalmente se entiende cuando se habla de ND o de PNP diabética. No todos los pacientes con ND padecen síntomas, muchos sólo tienen signos. Los signos más precoces son la pérdida de reflejos aquileos y la disminución de la sensibilidad vibratoria en la parte distal de los miembros inferiores. Los síntomas más frecuentes son sensitivos y sólo hay síntomas motores en casos de larga evolución;

Tabla 3. Disautonomía diabética. Manifestaciones clínicas

-
- Cardiovascular
 - Taquicardia e intolerancia al ejercicio
 - Ortostatismo y síncope prandiales y postprandiales
 - Síndrome de taquicardia postural
 - Isquemia silenciosa
 - Gastrointestinal
 - Esofágica
 - Gástrica
 - Intestinal
 - Diarrea
 - Estreñimiento
 - Genitourinaria
 - Disfunción vesical
 - Disfunción sexual
 - Masculina: disfunción eréctil
 - Femenina: alteraciones de la lubricación y dispareunia
 - Eyacuación retrógrada
 - Hipoalgesia testicular
 - Función sudomotora
 - Anhidrosis
 - Sudación gustativa
 - Respiratoria
 - Disfunción pupilar
 - Alteración de la percepción de la hipoglucemia
-

son típicamente distales y simétricos. Se estima que entre el 11 y el 20% de los pacientes tienen dolor. Los síntomas sensitivos pueden ser negativos, como hipoestesia de cualquiera de las modalidades sensitivas (táctil, dolorosa, térmica, vibratoria, artrocinética) o positivos, como parestesias, disestesias o alodinia, que suelen predominar por la noche. Algunos pacientes se quejan también de calambres musculares intermitentes²⁶.

La evolución es típicamente lenta y suele producir una pérdida sensitiva en calcetín y más adelante en guante, propia de una PNP dependiente de longitud. También pueden existir manifestaciones autonómicas periféricas como alteración de la vascularización de la piel, cambios en la textura de la piel, aparición de grietas o callos. Una de las complicaciones de la PNP diabética es el pie diabético.

Disautonomía diabética (DD)

Se presenta en un 16-21% de los pacientes con DM y es causa de alteración importante de la calidad de vida de los pacientes y de aumento de la morbilidad

y la mortalidad. La DD puede afectar a diversos sistemas (Tabla 3).

Neuropatía sensitiva aguda dolorosa

Es un síndrome poco frecuente y mal conocido que se caracteriza por dolor urente o quemante, intenso, localizado en miembros inferiores, de inicio agudo. Frecuentemente está precedida de una pérdida de peso importante. En la exploración se aprecia una hiperestesia cutánea y alodinia sin déficits sensitivos. Al igual que ocurre en la PNP sensitivomotora, existe un empeoramiento nocturno. No hay déficit motor y los reflejos tendinosos pueden estar disminuidos. Las velocidades de conducción nerviosa son normales o están mínimamente alteradas. El primer paso en el tratamiento es el control de la glucemia. Los síntomas suelen mejorar en la mayoría de los pacientes a lo largo de meses.

Neuropatías focales o multifocales

Neuropatías craneales

La más frecuente es la del VI nervio craneal (NC) seguido del III y después el IV. Son generalmente de inicio brusco y con un pronóstico favorable en 3-6 meses. Las de VI y IV NC son típicamente indoloras. En las de III NC se describe un dolor retroorbitario de unos días de duración en la mitad de los casos. Se considera que la patogenia es isquémica y central y que típicamente no hay afectación pupilar puesto que la isquemia afecta a la parte central del nervio y las fibras pupilares motoras se distribuyen en la periferia del nervio. No está claro si se debe antiagregar a estos pacientes.

Aunque parece que las parálisis faciales ocurren con mayor frecuencia en pacientes diabéticos son mucho menos frecuentes que las parálisis de NC oculomotores. El pronóstico de las parálisis faciales en diabéticos es similar al de no diabéticos.

Radiculoneuropatía toracoabdominal

Ocurre de forma aguda y produce síntomas sensitivos en el dermatoma de la raíz correspondiente o en el territorio inervado por un nervio intercostal. Las manifestaciones motoras son menos habituales. El pronóstico es favorable en unos meses. Algunos autores han descrito alteraciones en el electromiograma de aguja, pero el diagnóstico es clínico. Parece ser que la lesión asienta en el ganglio o en las

fibras posganglionares, puesto que se han descrito cambios reversibles en la biopsia de piel¹¹.

Mononeuropatías en extremidades (por atrapamiento y compresión)

La diabetes es un factor de riesgo para desarrollar neuropatías por atrapamiento. Se atribuye a una mayor fragilidad de los nervios y a una alteración en los mecanismos de reparación del nervio en los diabéticos.

El síndrome del túnel del carpo (STC) es tres veces más frecuente en diabéticos que en no diabéticos y un paciente con STC tiene tres veces más riesgo de tener diabetes que uno que no lo tiene. El diagnóstico es clínico y neurofisiológico y el tratamiento es similar al de pacientes no diabéticos, con reposo, férulas, infiltraciones locales y cirugía abierta o laparoscópica si el tratamiento conservador falla, el déficit clínico es importante o la lesión es grave en el electroneuromiograma (ENMG). El pronóstico tras la cirugía es peor en pacientes diabéticos que en no diabéticos.

Otros atrapamientos, como el del nervio cubital en el canal cubital (epitrocLEAR) del codo, del nervio femorocutáneo, o del nervio peroneo profundo en la cabeza del peroné, también parecen ser más frecuentes en los diabéticos. Los síntomas son idénticos a los de los pacientes no diabéticos y se desarrollan de manera insidiosa y progresiva¹². El diagnóstico y tratamiento de estos síndromes es similar al de los pacientes sin ND, aunque son necesarios estudios para definir cuál es el manejo más adecuado en estos pacientes. La existencia de mononeuropatías recurrentes y reversibles obliga a descartar una neuropatía por susceptibilidad a la presión. La presencia simultánea de dos o más mononeuropatías, una mononeuritis múltiple, es rara en la diabetes y obliga también a descartar otras causas¹³.

Amiotrofia diabética (síndrome de Bruns-Garland, ND proximal, plexopatía diabética)

Es un cuadro asimétrico y predominantemente motor que afecta casi siempre al plexo lumbosacro, aunque puede también afectar al plexo cervical o incluso dar un síndrome troncal. Comienza con un dolor intenso, proximal de una pierna o en la región lumbar, que empeora por las noches. En el curso de unos días o semanas el dolor remite y el paciente comienza a

perder masa muscular y después la fuerza, especialmente la proximal, aunque también puede existir cierto grado de debilidad distal. Cuando afecta a las dos piernas es típicamente asimétrica. Pueden existir alteraciones sensitivas propias del cuadro o debidas a una PNP asociada. Los reflejos rotulianos se pierden. Son frecuentes signos de disautonomía. Frecuentemente existe una importante pérdida de peso que precede al cuadro. El cuadro parece tener una patogenia autoinmune y vascular pues se ha encontrado en un 20-30% de las biopsias signos de vasculitis.

El electromiograma (EMG) muestra signos de denervación en varios miotomas y también en músculos no afectados clínicamente y a veces en el lado contralateral.

El tratamiento se discute más adelante. El papel de la fisioterapia es particularmente importante.

El pronóstico es muy variable. Todos los pacientes mejoran, pero hasta un 90% queda con secuelas.

Neuropatía hipoglucémica

Se ha descrito una neuropatía sensitivomotora de predominio motor en pacientes con insulinomas que mejora con su extirpación. No queda claro si la hipoglucemia secundaria al tratamiento de la diabetes puede producir neuropatía¹³.

HISTOPATOLOGÍA

No puede decirse que exista una única característica histopatológica en la ND. Como se ha visto, los síndromes de ND son heterogéneos, y heterogénea es también la histopatología. Los estudios patológicos se han hecho fundamentalmente sobre nervio sural de pacientes con PNP sensitivomotora simétrica, y son:

- Pérdida difusa o parcheada de fibras mielínicas y amielínicas.
- Grupos de fibras en regeneración.
- Engrosamiento de vasos sanguíneos del endoneuro.
- Aumento de la durabilidad y la rigidez de la membrana basal de las células de Schwann.

En la plexopatía diabética los estudios patológicos en nervio han mostrado signos de microvasculitis en un 20-30% de los casos.

PATOGENIA DEL DOLOR

El dolor de la ND puede tener varios orígenes: En algunas neuropatías craneales puede existir dolor que se atribuye a isquemia.

En la PNP diabética puede existir un componente de dolor somático de tipo osteoarticular. Este tipo de dolor suele responder a analgésicos convencionales o electromiograma (AINE).

El dolor característico de la PNP diabética es de tipo neuropático. Se desconoce la causa por la que aparece. No se han encontrado diferencias sustanciales en la morfología entre los casos con y sin dolor, por lo que se sugiere que su aparición puede ser debida a una adaptación funcional, tanto a nivel periférico como central⁸.

Los mecanismos sugeridos como condicionantes de la sensibilización periférica son:

- Aumento de la expresión de canales de sodio en las neuronas del ganglio dorsal sensitivo.
- Disminución de la conductancia del potasio en fibras mielínicas.
- Disminución del umbral de excitación en fibras A β , A δ y C.

Los mecanismos sugeridos como condicionantes de la sensibilización central son:

- Sobreexpresión de la subunidad $\alpha_2\delta$ en láminas I y II.
- Disminución del umbral de las neuronas del tracto espinotalámico.
- Disminución de la sensibilidad a la morfina.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los diferentes síndromes incluidos en la ND es fundamentalmente clínico. Una anamnesis adecuada y una exploración cuidadosa permiten diagnosticar, incluso preclínicamente, una PNP diabética en la mayor parte de los casos¹⁴. Los signos más precoces son la pérdida de los reflejos tendinosos aquileos y la disminución de la sensibilidad vibratoria o parestesia en regiones distales de miembros inferiores.

Técnicas neurofisiológicas: El ENMG convencional es capaz de estudiar únicamente las fibras más gruesas del nervio periférico y éstas no están necesariamente afectadas en la ND. En la PNP diabética se puede observar una disminución de las amplitudes de los potenciales evocados en los estudios de conducción motora sensitiva. El cambio más precoz es la pérdida de amplitud del potencial evocado sensorial de nervio sural. En las últimas recomendaciones de la Asociación Americana de la Diabetes no se recomienda el estudio ENMG convencional para el diagnóstico de la PNP diabética, salvo que existan dudas acerca de si existe una PNP asociada de otra etiología. Sí resulta útil y necesario para el diagnóstico del STC y otras neuropatías por atrapamiento.

La Valoración Sensitiva Cuantitativa es un conjunto de técnicas que tratan de evaluar el estado de las fibras más finas, las que no pueden ser estudiadas con las técnicas electromiográficas convencionales. En muchos pacientes estas fibras, las tipo C y A δ , las encargadas de vehiculizar el dolor, son las primeras o las únicas fibras afectadas. Los estudios de Valoración Sensitiva Cuantitativa no se recomiendan como prueba de cribado de la PNP diabética¹⁵.

Existen técnicas de valoración de la función autonómica que no se describen en esta revisión.

La biopsia de nervio sural no está indicada, a menos que se sospeche que se trata de una neuropatía de otro origen.

La biopsia de piel está ganando interés en el diagnóstico de la ND. Esta nueva técnica, mínimamente invasiva, permite estudiar las fibras intraepidérmicas y cuantificar su densidad. La densidad de fibras intraepidérmicas se correlaciona bien con los síntomas de la diabetes y ha mostrado ser más sensible que la Valoración Sensitiva Cuantitativa. Además puede ser útil en el seguimiento pues se han visto aumentos en la densidad de fibras con el control de la diabetes. Podría servir también para el diagnóstico precoz y para la prevención de la ND¹⁶ (Fig. 1).

Otras técnicas de diagnóstico de la ND son prometedoras, como la microscopía confocal corneal¹⁷ o la cuantificación *in vivo* de los corpúsculos de Meissner con microscopía confocal de reflectancia¹⁸, pero por el momento sólo están al alcance de centros muy especializados.

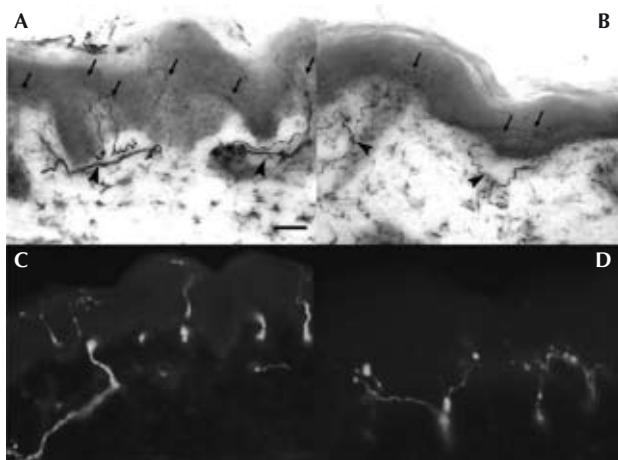


Figura 1. Inmunohistoquímica con el anticuerpo anti-PGP 9.5 en un control (A) y un paciente con PNP diabética (B). Inmunofluorescencia en un control (C) y un paciente con PNP diabética (D). Nótese la diferencia de densidad de fibras intraepidérmicas (flechas) y de ramilletes de fibras dérmicas (punta de flecha).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El control adecuado de la glucemia es el primer paso en la prevención y el tratamiento de la ND. El estudio DCCT demostró que el tratamiento intensivo de la glucemia en la DM tipo 1 retrasa la aparición y la progresión de la ND¹⁹. Aunque no se ha demostrado en los diabéticos tipo 2, se supone que los resultados son extrapolables.

El tratamiento de la DD no se discute aquí.

Además del tratamiento de la hiperglucemia, se han intentado utilizar numerosos tratamientos patogénicos.

- Acúmulo de PFGA. Se están estudiando receptores solubles de PFGA que secuestren los PFGA circulantes y eviten su unión con los receptores neuronales.
- Vía de los polioles. La hipótesis del acúmulo intracelular de sorbitol ha llevado a la investigación de inhibidores de la aldosa reductasa. En una reciente revisión Cochrane se concluyó que no hay pruebas de su beneficio²⁰.
- Estrés oxidativo. Hasta ahora, sólo el ácido α -lipoico (ácido tióctico), un antioxidante que teóricamente reduce los radicales libres, administrado por vía intravenosa y oral ha demostrado mejoría clínica en pacientes con ND²¹.

- Ácidos grasos esenciales. Se han visto mejorías en las velocidades de conducción de pacientes diabéticos tratados con ácido γ -linolénico. De momento no hay estudios concluyentes que permitan recomendar su uso.
- Factores neurotróficos. Se investigan los efectos de diversos factores neurotróficos, como la neurotrofina 3, el factor de crecimiento nervioso recombinante humano y el factor neurotrófico derivado de cerebro recombinante humano. La insulina y el péptido C, un fragmento de su pre-hormona, tienen propiedades neurotróficas. Las neuronas tienen receptores específicos para la insulina y la cascada de señales intracelulares que desencadena es la misma que la que inician los factores neurotróficos. Su administración produce mejorías en parámetros neurofisiológicos en modelos animales.

Estos y otros tratamientos en investigación se muestran en la tabla 4.

La cirugía descompresiva a varios niveles, o procedimiento de Dellon, no ha demostrado ser útil y es desaconsejable.

Como hemos comentado previamente, la presencia de factores de riesgo vascular aumenta el riesgo de desarrollar ND. Sin embargo, no se ha conseguido demostrar que el control de estos factores mejore la ND o evite la aparición o la progresión de la ND. Un estudio realizado con un IECA, el trandolapril, demostró mejoría en parámetros neurofisiológicos, pero no en la sintomatología²². No obstante, y hasta que se realicen estudios que demuestren estas hipótesis, parece sensato tratar a los pacientes cuanto más enérgicamente mejor y controlar de manera rigurosa sus factores de riesgo vascular.

El tratamiento de la neuralgia amiotrófica merece un apartado propio. Como se ha comentado, en su patogenia intervienen factores autoinmunes y por ello, aparte del tratamiento patogénico de la diabetes y el de control del dolor neuropático, se usan corticoides en pulsos de metilprednisolona 1 g diario durante cinco días seguido de una dosis decreciente o inmunoglobulinas intravenosas a dosis de 2 g/kg de peso distribuidas en dos a cinco días. Por la descompensación de la diabetes que pueden producir los corticoides son preferibles las inmunoglobulinas.

- Tratamiento del dolor: Los pacientes con ND suelen presentar también dolor somático en las extremidades, lo que explica que muchos describan alivio parcial al tomar AINE o paracetamol.

Tabla 4. Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la ND

Molécula	Mecanismo de acción	Explicación
Insulina intratecal o intranasal	Factor trófico neuronal a través de receptores de insulina	Podría haber una estimulación neuronal inadecuada o podría existir resistencia
Péptido C	Fragmento de la prehormona insulina	Podría tener funciones de estimulación que se perdieran en la DM tipo 1 o podría sensibilizar a los receptores insulínicos
Receptor de PFGA	Los PFGA alteran la función celular a través de su receptor	Un receptor soluble de PFGA podría unirse a los PFGA circulantes y evitar su interacción con receptores neuronales
Poli (ADP-ribosa) Polimerasa (PARP)	La hiperactivación de esta enzima reparadora del ADN por peroxinitrito produce una depleción de las reservas energéticas celulares	Los inhibidores de la PARP podrían proteger los vasos de los nervios o a las neuronas
ω -conotoxina-MVIIA y ω -conotoxina-GVIA	Bloqueo de canales de sodio tipo N	Tratamiento del dolor neuropático
Canal Na _v 1.7 (PN1 or hNE9)	Canal de sodio expresado en neuronas relacionado con el dolor neuropático	Tratamiento del dolor neuropático
Subunidad $\alpha 2\delta$ -1 del canal de calcio	Subunidad del canal de calcio, diana de gabapentina y pregabalina	Nuevos fármacos superiores a los existentes

– Tratamiento del dolor neuropático (Tabla 5): El dolor neuropático de la ND puede tratarse con antidepresivos, antiepilépticos u opiáceos. El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas desagradables produciendo los mínimos efectos secundarios. La elección del fármaco depende de la experiencia personal de cada médico, lo que explica que los neurólogos utilicen más a menudo los antiepilépticos que los anestesistas. El tratamiento del dolor neuropático debe individualizarse. Se recomienda la asociación de fármacos

cuando éstos son parcialmente eficaces. En los últimos años se han publicado varias revisiones sobre el tratamiento del dolor neuropático²³. Existen ensayos clínicos de evidencia de clase I para los antidepresivos tricíclicos, duloxetine, venlafaxina, gabapentina, pregabalina y opiáceos. Los fármacos más eficaces, con un número de pacientes a tratar (NNT) más bajo, son los antidepresivos tricíclicos. Sus efectos anticolinérgicos obligan a ser prudentes en pacientes ancianos con problemas cardíacos o prostáticos. La

Tabla 5. Fármacos para el tratamiento del dolor neuropático en la ND

Nivel A	Nivel B	Nivel C	Recomendaciones de primera línea	Recomendaciones de segunda línea
ADT	Lamotrigina	Capsaicina tópica	ADT	Tramadol
Pregabalina		Carmabacepina (CBZ)	ISRSN	Opiáceos
Opiáceos		Oxcarbacepina (OXC)	OXC	ISRS
ISRSN		ISRS	Pregabalina	
Tramadol		Valproico		
Gabapentina		Topiramato		
		Antagonistas del NMDA		
		L-dopa		

duloxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, es una buena alternativa, menos eficaz, pero con un mejor perfil de efectos secundarios. Puede ser especialmente útil en pacientes que asocian depresión a su polineuropatía, lo cual es relativamente frecuente²⁴.

– Cuidado de los pies. Nunca se insistirá lo suficiente en la importancia del autocuidado de los pies. Es esencial que el paciente asuma parte de este cuidado. Se recomienda²⁵:

- Lavarse diariamente los pies con agua templada, sin empaparlos.
- Secarlos cuidadosamente, especialmente los espacios interdigitales.
- Inspeccionarlos cuidadosamente en busca de grietas, heridas, callos.
- Limar cuidadosamente los callos tras la ducha. No cortarlos.
- Cortarse las uñas cada semana, sin redondear los bordes.
- Usar calzado cómodo, que permita mover los dedos en su interior. Evitar las sandalias.
- Usar calcetines y proteger las zonas de roce, vigilando que no se formen pliegues.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pardo-Fernández J, Gutiérrez-Rivas E. Polineuropatías. En: Tratado de Neurología. Pascual J (ed.) Ars XXI, Barcelona. 748-9.
2. 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.
3. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of diabetic neuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* 1998;41:1263-9.
4. Pardo-Fernández J, Gutiérrez-Rivas E, Montero-Homs J, et al. Tratamiento del dolor neuropático en las consultas de neurología. Estudio PREVADOL. *Rev Neurol*. 2006;42(8):451-4.
5. Montero Homs J, Gutiérrez-Rivas E, Pardo Fernández J et al. PREVADOL. Estudio de prevalencia, incidencia y caracterización del dolor neuropático en consultas de neurología. Estudio PREVADOL. *Neurología*. 2005;20(8):385-9.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977.
7. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341.
8. Poza-Aldea JJ. Neuropatías diabéticas dolorosas. En: Montero-Homs (ed.) Esquemas en dolor neuropático. Ars XXI, Barcelona. 2006;10.
9. Heesom A, Millward A, Demaine A. Susceptibility to diabetic neuropathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus is associated with a polymorphism at the 5' end of the aldose reductase gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(2):213-6.
10. Dyck PJ, Klein CJ, Weigand SD. Does impaired glucose metabolism cause polyneuropathy? Review of previous studies and design of a prospective controlled population-based study. *Muscle Nerve*. 2007;36:536-41.
11. Lauria G, McArthur JC, Hauer PE, et al. Neuropathological alterations in diabetic truncal neuropathy: evaluation by skin biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(5):762-6.
12. Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, et al. Focal entrapment neuropathies in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1783-8.
13. Llewelyn JG, Tomlinson DR, Thomas PK. Diabetic neuropathies. En: Dyck PJ, Thomas PK (eds.) *Peripheral neuropathy*, 4ª edición. Philadelphia. 2005;1951-91.
14. Perkins BA, Zinman B, Olaleye D, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001;24:250-6.
15. Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: an update. *Curr Op Neurol*. 2008;21:527-33.
16. Sommer C. Skin biopsy as a diagnostic tool. *Curr Op Neurol*. 2008;21:563-8.
17. Mehra S, Tavakoli M, Kallinikos PA, et al. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration after pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2608-12.
18. Herrman DN, Boger JN, Cansen C, et al. In vivo confocal microscopy of Meissner corpuscles as a measure of sensory neuropathy. *Neurology*. 2007;69:2121-7.
19. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*. 1995;122:561.
20. Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Inhibidores de la aldosa reductasa para el tratamiento de la polineuropatía diabética (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
21. Ametov S, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003;26:770.
22. Malik RA, Williamson S, Abbott C, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet*. 1998;352:1978.
23. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006;13(11):1153.
24. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol*. 2008;8:29-69.
25. Valk GD, Kriegsman DM, Assendelft WJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;1:CD001488.
26. Gutiérrez-Rivas E, De Santiago M. Neuropatía diabética. En: *Diabetes mellitus en la práctica médica*. De Santiago M (ed.) ELA, Madrid. 1992;137-59.

CASO CLÍNICO

Paciente de 62 años que acude a urgencias por síncope. Tras ser valorado por el servicio de urgencias, con EKG y Rx de tórax normales, se llama al servicio de neurología. El paciente refiere haber sufrido una pérdida de conocimiento estando sentado precedida de síntomas de bajo gasto al final de una comida familiar, en la que reconoce que comió de manera copiosa paella y bebió vino. Ahora se siente perfectamente aunque reconoce que ha tenido pequeños mareos en los últimos meses, especialmente al levantarse rápido o al final de las comidas. En el interrogatorio por aparatos el paciente reconoce que hace años le dijeron por unos análisis que tenía un «principio de diabetes», pero él «no hizo caso». Es, además, hipertenso pero no toma medicación y fuma medio paquete diario de cigarrillos. También refiere que en los últimos meses nota un escozor y un hormigueo en las plantas de los pies que le aparecen por las noches, desagradable y que se alivia al caminar sobre el suelo frío. En la exploración destaca una ptosis palpebral izquierda leve, que el paciente dice haber sufrido

hace dos años con una sensación de visión doble, pero que curó en unas semanas. El resto de pares craneales es normal. La fuerza es también normal. En las extremidades se aprecia una disminución de la sensibilidad táctil algésica y vibratoria distal y una abolición de los reflejos aquileos. Los pies además están enrojecidos, y la piel brillante.

En los análisis de sangre de urgencia se observa una glucemia de 234 mg/dl.

Juicio clínico: Diabetes *mellitus* tipo 2. ND en forma de mononeuropatía de III nervio craneal izquierdo en fase de secuelas, polineuropatía sensitiva dolorosa y DD en forma de hipotensión ortostática y síncope posprandiales.

Plan: Tratamiento energético de su diabetes, abandono del hábito tabáquico, amitriptilina 25 mg al acostarse y adiro 100 mg.

En la revisión a los tres meses el paciente nota sustancial mejoría de sus síntomas sensitivos y no ha vuelto a marearse.