



### Introducción

Por definición, la neuropatía diabética (ND) abarca un grupo de síndromes clínicos y subclínicos, de variadas etiologías, manifestaciones clínicas y de laboratorio, que se caracterizan por daño focal o difuso del sistema nervioso somático o autonómico, resultantes de la diabetes mellitus.

La ND es la complicación crónica más frecuente, con una prevalencia que oscila entre el 25% y el 95% de los pacientes con diabetes, variando estos valores según los criterios diagnósticos empleados, pues se ha demostrado que, sin haber lesión orgánica significativa, la hiperglucemia por sí misma altera la conducción nerviosa.

A pesar que todos los autores coinciden en afirmar que la neuropatía es la complicación más frecuente de la diabetes, los datos epidemiológicos son escasos y de poca fidelidad, dado que, como se mencionara, no hay consenso sobre los parámetros de diagnóstico.

Se han valorado también, una serie de factores considerados de riesgo para el desarrollo de ND. En general se acepta que la duración de la diabetes es un factor relevante y la hiperglucemia estimada mediante el examen de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) también lo es. La presencia de nefropatía, retinopatía e hiperlipidemia podrían ser elementos predisponentes. La edad avanzada, los factores genéticos, el tabaquismo, la hipertensión, el uso de insulina, el sexo masculino y la mayor altura corporal han sido mencionados en otros estudios.

Más allá de las distintas variedades de neuropatía clínica que puede padecer un paciente, sin duda el cuadro más preocupante, tanto para pacientes como para profesionales, es el **dolor neuropático**. Este cuadro, que puede estar asociado a cualquiera de los territorios afectados por la ND, por lo general se presenta territorialmente en los miembros inferiores y va desde molestias simples (sensación de pinchazos, adormecimiento y calambres) a sensaciones de dolor urente emulando descargas eléctricas, que en su grado máximo han llevado al suicidio.

### Diagnóstico

Cuando el médico se encuentra ante un paciente con dolor de características neuropáticas, debe primero determinar si la causa es una neuropatía diabética dolorosa (NPTDD), para lo cual son de gran ayuda los exámenes clínicos propuestos por el grupo de Michigan, que han sido validados como herramienta diagnóstica.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	02/10	17/10

Estos exámenes existen en 2 variantes:

- una forma simplificada que está al alcance de todo médico
- otra más compleja, que exige un mínimo entrenamiento para que aquellos que lo practiquen tengan el mismo criterio para puntuar, por ejemplo la “pérdida de fuerza”

### GRUPO DE MICHIGAN: EXAMEN CLINICO BREVE PARA PESQUISA DE NPTDD

	Puntaje		
	0	0.5	1
Apariencia del pie	Normal		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deformado</li> <li>• Piel seca, callos</li> <li>• Infección, fisuras</li> </ul>
Ulceración	Ausente		Presente
Reflejo aquiliano	Presente	Presente con refuerzo	Ausente
Percepción de vibración	Presente	Disminuida	Ausente

La probabilidad de neuropatía es alta si el puntaje es > 2/8 (sensibilidad 80% especificidad 95%)

### GRUPO DE MICHIGAN: EXAMEN CLINICO COMPLETO PARA NPTDD

		Puntaje			
		0	1	2	3
Alteración sensibilidad	Percepción vibración	Presente	Disminuida	Ausente	
	Percepción de monofilamento aplicado 10 veces	≥ 8 veces	1-7 veces	Ninguna	
	Percepción de alfiler	Doloroso		No doloroso	
Evaluación de la pérdida de la fuerza muscular	Apertura de artejos en abanico				
	Extensión del grueso artejo <sup>(1)</sup>	Normal	Leve a moderada	Severa	Ausente
	Dorsiflexión del pie				
Reflejos	Bicipital	Presente	Presente con refuerzo	Ausente	
	Tricipital				
	Cuadriceps				
	Aquiliano				

Se considera diagnóstico de neuropatía periférica si el puntaje es 7/46 (sensibilidad 80% especificidad 100%)

<sup>(1)</sup> Artejo mayor, dedo gordo del pie

Considerando que los síntomas y signos de ND son comunes a todas las causas que la producen, es importante que se descarten otras posibles etiologías en aquellos pacientes diabéticos con sintomatología clínica, pues es frecuente que, por el facilismo de la ecuación: [diabetes + neuropatía = NPTDD], no se tengan en cuenta en los diabéticos otras posibilidades y esto lleve a un tratamiento incorrecto.

Un dato de valor que puede evitar el error diagnóstico es el tiempo de evolución de la diabetes y el control metabólico a lo largo de la enfermedad. Salvo algunas mononeuropatías, en especial de los pares craneales, la ND se instala en un paciente diabético con muchos años de evolución, que además debe haber presentado por lo menos en los últimos años mal control metabólico, evidenciado por HbA1c reiteradamente elevada. Vale la pena recordar otras causas de neuropatía:

- **Neuropatías inmunomediadas**
  - **Polineuropatías inflamatorias agudas:** polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (síndrome de Guillain-Barré), neuropatía axonal motora aguda, neuropatía axonal motora y sensitiva aguda, neuropatía sensitiva aguda, neuropatía autonómica aguda (pandisautonomía).
  - **Polineuropatías inflamatorias crónicas:** polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), neuropatía motora multifocal, neuropatía desmielinizante con anticuerpos anti-MAG, neuropatía paraneoplásica con anticuerpos anti-Hu, neuropatía por vasculitis, neuropatía por sarcoidosis.
- **Neuropatías hereditarias:** neuropatía sensitivomotora hereditaria (Charcot-Marie-Tooth), polineuropatía hipertrófica (Déjerine-Sottas), neuropatía amiloide hereditaria, neuropatía hereditaria con predisposición a las parálisis por presión, neuropatía autonómica y sensitiva hereditaria (disautonomía familiar, síndrome de Riley-Day), leucodistrofia metacromática, enfermedad de Anderson-Fabry.
- **Neuropatías infecciosas:**
  - **Causadas por virus:** herpes simples, citomegalovirus, herpes zóster, VIH, hepatitis B, hepatitis C
  - **Causadas por bacterias y parásitos:** lepra, enfermedad de Lyme, difteria, enfermedad de Chagas
- **Neuropatías asociadas con tumores y paraneoplásicas:** neuropatía sensitiva asociada con anticuerpos anti-Hu, neuropatía paraneoplásica motora, amiloidosis primaria, mieloma, síndrome POEMS, neuropatías en las gammopatías monoclonales IgM, neuropatía sensitivomotora, mononeuritis clásica o múltiple asociada con cáncer.
- **Neuropatías tóxicas:** arsénico, plomo, mercurio, organofosforados, talio, acrilamida.
- **Neuropatías por déficit nutricional:** alcoholismo, déficit de vitamina B (tiamina, cobalamina, piridoxina) o tocoferol, post gastrectomía.
- **Neuropatías por drogas:** isoniazida, cloranfenicol, cisplatino, colchicina, amiodarona, fenitoína, amitriptilina, piridoxina, estatinas, vincristina, talidomida, disulfiram, oro, nitrofurantoína, dapsona, perhexilina.
- **Neuropatías traumáticas y por atrapamiento:** síndrome del túnel carpiano, radiculopatías cervicales y lumbosacras, compresión cubital en el codo y muñeca, radial en el brazo, tibial y peroneo en la rodilla, ciático, femorocutáneo (meralgia parestésica).

- **Neuropatías idiopáticas:**
  - **Polineuropatías:** neuropatía sensitiva de fibras pequeñas y de fibras largas, neuropatía axonal sensitivomotora, neuropatía axonal motora, neuropatía autonómica.
  - **Mononeuropatías:** parálisis de Bell, neuralgia trigeminal, otras mononeuropatías craneales, mononeuropatías sin atrapamiento
- **Otras causas de neuropatía:** hipotiroidea, urémica, por radiaciones, por frío, polineuropatía del paciente crítico.

### Tratamiento del Dolor

Como el dolor es una percepción individual, que está impregnada por cualidades individuales que hacen que cada persona tenga una reacción diferente ante el mismo estímulo que lo provoca. De este modo, nos encontramos en la práctica diaria de la medicina, pacientes que con igual evidencia (por ejemplo, radiológica) o igual herida postquirúrgica, se manifiestan levemente doloridos o excesivamente doloridos según el caso. Para poder entender este fenómeno deberíamos remitirnos a los textos de Melzack y Wall que, en 1962, postularon la “teoría de la puerta de control” que cambió la interpretación de los síntomas dolorosos. Se planteó la hipótesis que el sistema nervioso es una compleja interacción entre neuronas excitatorias e inhibitorias y, de esta manera, se puede variar la percepción del dolor entre diferentes personas e inclusive en una misma persona en distintos momentos.

Ante un paciente que manifiesta un posible dolor por ND, el primer obstáculo que se debe sortear, es si requiere o no requiere medicación. Se debe realizar un interrogatorio para definir si esas molestias que aquejan al enfermo ameritan o no ameritan la intervención farmacológica, en especial si se indicarán drogas con potenciales efectos adversos graves. Es de buena práctica explicarle al paciente la relación costo/beneficio del tratamiento a instaurar y que la decisión se tome en conjunto.

Ante situaciones más claras de ND en las que el síntoma principal es el dolor que imposibilita las tareas habituales, la indicación farmacológica es la regla. Debemos entenderse que lo que se trata no es la etiología de la ND, por lo cual no se pretende la cura de la complicación y la evolución no variará porque el síntoma desaparezca, sino por implementar el control metabólico adecuado, que, por lo general, requerirá insulino terapia.



### Pasos a Seguir antes de la Indicación de un Medicamento

- 1) Explicar al paciente la aproximación prueba/error. Debe quedar claro, que el medicamento indicado puede no mejorarlo con la dosis inicial ni en los primeros días. El enfermo debe saber que, de no mejorar con la dosis efectiva, se rotará a otro medicamento.
- 2) Comenzar con analgésicos menos potentes; a veces, el uso transitorio de analgésicos comunes basta para solucionar el problema.
- 3) Iniciar con dosis bajas y aumentar cada pocos días. Como la mayoría de las drogas son antidepresivas o antiepilépticas y tienen potenciales efectos adversos, se debe iniciar con dosis bajas para probar tolerancia.
- 4) Incrementar la dosis si el dolor no se controla y no se presentan efectos colaterales. Este es el principal error de tratamiento: la mayoría de las drogas tienen un esquema de titulación con aumento de dosis por lo general semanal hasta llegar a dosis máxima. Esta es la forma correcta de emplearlas y no dejar a un paciente con dosis subóptimas, para luego decir que el tratamiento fracasó.
- 5) Si la droga es inefectiva en **altas dosis** o si los efectos colaterales no se toleran, cambiar por una droga de otro grupo. Una de las causas por las cuales no se titula hasta **altas dosis** es el costo de los medicamentos en relación con el poder adquisitivo del paciente. Antes de medicar, se debe evaluar la posibilidad cierta de sostener en el tiempo el tratamiento; de lo contrario, hay opciones posibles a menor costo.
- 6) Si el beneficio es parcial, agregar otra droga: muchas veces se requiere polifarmacia.

### Elección de la Droga

Se consideran la gravedad del dolor, la accesibilidad económica, la mayor o menor posibilidad de efectos adversos y la experiencia propia en el uso de estos fármacos. Por un lado, todas las drogas usadas para tratar dolor tienen una efectividad por efecto placebo cercana al 50%, por lo cual, para validar un fármaco en los estudios clínicos, debe superarse este nivel. Por otro lado, el grupo de Oregón realizó recientemente un estudio retrospectivo, donde compararon drogas antidepresivas y antiepilépticas nuevas y viejas para el tratamiento de las distintas formas de dolor neuropático, con resultados mucho menos significativos a los mostrados habitualmente.

Tal vez en este rubro sería bueno aclarar que, si bien la evidencia no avala el uso de complejo vitamínico B para el tratamiento de NPTDD, considerando que en la práctica (ya sea por acción farmacológica o por efecto placebo) se logra un efecto aceptable, no sería incorrecto probarlo en los casos de síntomas leves o moderados.



También otra medida práctica en los casos en los que la NPTDD impide el sueño es la indicación de hipnóticos o ansiolíticos efectivos, que permitan al menos no sentir dolor durante las horas nocturnas.

<b>Elección de una Droga</b>
¿Es necesario medicar?
Por costo
Por probada tolerancia
Con menos efectos adversos
Por la evidencia
¿Estamos dispuestos a llegar a dosis máxima?

#### Drogas Disponibles, Dosis, Titulación y Efectos Adversos

##### **CARBAMAZEPINA**

- Primera droga estudiada para el tratamiento de la ND.
- Mecanismo de acción: bloqueo de los canales de sodio de las fibras nerviosas.
- Dosis habitual: 600 mg
- Titulación:
  - 2 semanas: 100 mg, 3 veces al día.
  - Tercera semana: 200 mg, 3 veces al día.
- Número necesario a tratar (NNT): 2.3 (1.6-3.9)
- Efectos adversos: agitación, sedación, ataxia, náuseas, visión borrosa,

##### **GABAPENTINA**

- Aprobada por FDA para neuralgia postherpética, pero no para ND.
- Mecanismo de acción: aumento de GABA en sistema nervioso central y disminución de glutamato.
- Dosis habitual: 1200 a 3600 mg
- Titulación:
  - Semana 1: 300 mg por la noche
  - Semana 2: 300 mg, 2 veces al día.
  - Semana 3: 300 mg, 3 veces al día.
  - Semana 4: 600 mg, 3 veces al día.
  - Semana 5: 900 mg, 3 veces al día.
- NNT: 3.9 (3.2-5.1) para dosis mayores a 2400 mg/día.
- Efectos adversos: sedación, ataxia, náuseas, nistagmo, constipación, aumento de peso

### **PREGABALINA**

- Segunda droga aprobada por FDA para el tratamiento de la ND.
- Mecanismo de acción: bloqueo de receptores GABA.
- Dosis habitual: 300 a 600 mg
- Titulación:
  - Semana 1: 150 mg (en dos o tres tomas)
  - Semana 2: 300 mg (en dos o tres tomas)
  - Semana 3: 600 mg (en dos o tres tomas)
- NNT: 4.2 (3.4-5.4)
- Efectos adversos: rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda, hipertermia, glaucoma, edema, aumento de peso.

### **AMITRIPTILINA/IMIPRAMINA**

- Mecanismo de acción: inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina.
- Dosis habitual: amitriptilina 100 a 150 mg; imipramina 75 mg.
- Titulación: se inicia con dosis bajas y se aumenta 25 mg/semana hasta llegar a 100 mg de amitriptilina o 75 mg de imipramina.
- NNT: 2.1 (1.8-2.6)
- Efectos adversos: constipación, arritmias, sedación, hipotensión ortostática, ataxia, náuseas, visión borrosa.

### **DULOXETINA**

- Primera droga aprobada por FDA para ND.
- Mecanismo de acción: inhibe el transporte de serotonina y noradrenalina.
- Dosis habitual: 60 a 120 mg
- Titulación:
  - Semana 1: 10 mg
  - Semana 2: 20 mg
  - Semana 3: 60 mg
  - Semana 4: 120 mg
- NNT: 4 (3-9)
- Efectos adversos: sedación, náuseas, constipación, diarrea.

### **ACIDO TIÓCTICO**

- Por su estructura se lo considera un elemento nutricional más que una droga.
- Mecanismo de acción: se propone un efecto antioxidante.
- Dosis habitual: vía oral: 600 a 1800 mg; vía intravenosa: 1200 mg en 300 ml de solución fisiológica, 5 días por semana por 3 semanas.
- Efectos adversos: ocasionales náuseas y vómitos.





### **Conclusiones**

- **La NPTDD es el fracaso de la prevención.**
- **Siempre pensar que no toda neuropatía en un diabético es ND.**
- **El componente afectivo del dolor crónico es variable en cada paciente.**
- **Facilitar un buen dormir es de mucha ayuda.**
- **El tratamiento en estos casos siempre es paliativo, por lo cual:**
  - **Adecuar la elección de la droga al grado de dolor y a la posibilidad de cada paciente.**
  - **Conocer las contraindicaciones y eventuales efectos adversos de las drogas que habitualmente se usan evitará problemas.**
  - **No considerar que una droga fracasó sino se siguió el esquema de titulación hasta dosis máxima, o hasta que aparezcan efectos adversos.**

### **Bibliografía**

- 1) Drug Class Review Neuropathic Pain Final Update 1 Report June 2011. Copyright © 2011 by Oregon Health & Science University Portland, Oregon 97239. All rights reserved.
- 2) TREATMENT OF PAINFUL PERIPHERAL NEUROPATHY, Alendia Hartshorn, MD, Jeffrey Allen Cohen, MD. 2012 The American Academy of Neurology Institute.
- 3) THE DIABETIC NEUROPATHIES, A. Gordon Smith, MD. The American Academy of Neurology Institute.
- 4) 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. 2011 by AAN Enterprises, Inc.



**Anexos**

**Niveles de Evidencia**

**Strength of evidence**

**Strength of the body of evidence in patients with diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia**

Domains pertaining to strength of evidence					Magnitude of effect	Strength of evidence
Number of Studies;	Risk of bias (design/ quality)	Consistency	Directness	Precision	Summary effect size (95% Confidence Interval)	High, Moderate, Low, Insufficient
<b>Outcome 1. Gabapentin, pregabalin, lamotrigine vs. amitriptyline/nortriptyline ≥50% pain reduction</b>						
Moderate		Consistent	Direct	Precise	RR 1.0 (0.84, 0.18)	Moderate
<b>Outcome 2. Venlafaxine vs. carbamazepine in pain reduction on 11-point Likert scale</b>						
High		1 study	Direct	Imprecise	greater reduction of approximately 1.5 points	Insufficient
<b>Outcome 3. 5% Lidocaine patch vs. oral pregabalin ≥50% pain reduction</b>						
Moderate		1 study	Direct	Imprecise	RR 1.21 (0.88, 1.67)	Low
<b>Outcome 4. Gabapentin, pregabalin, and lamotrigine vs. tricyclics in withdrawal due to adverse events</b>						
Moderate		Consistent	Direct	Precise	RR 0.61, (0.33, 1.12)	Moderate
<b>Outcome 5. Venlafaxine vs. carbamazepine in withdrawal due to adverse events</b>						
Moderate		1 study	Direct	Imprecise	RR 2.00 (0.44, 9.14)	Low
<b>Outcome 6. 5% lidocaine patch vs. pregabalin in withdrawal due to adverse events</b>						
Moderate		1 study	Direct	Imprecise	RR 4.39 (2.25, 8.89)	Moderate
<b>Outcome 7. Gabapentin and pregabalin vs. tricyclic antidepressants in causing dry mouth</b>						
Low		Consistent	Direct	Imprecise	RR 0.27 (0.14, 0.58)	Moderate
<b>Outcome 8. Gabapentin and pregabalin vs. tricyclic antidepressants in causing ataxia</b>						
Moderate		Consistent	Direct	Imprecise	RR 3.70 (1.18, 11.65)	Low

Síndromes de Neuropatías

Peripheral Neuropathic Pain	Antidepressants			Calcium Channel Ligands	
	Tricyclic Antidepressants	Duloxetine	Venlafaxine	Gabapentin	Pregabalin
Painful diabetic neuropathy	Positive	Positive	Positive	Both	Both
Postherpetic neuralgia	Positive		Negative	Positive	Both
Painful polyneuropathy	Positive		Positive	Positive	
Phantom limb pain	Negative				
Postmastectomy pain	Positive		Negative		
Gullain-Barre syndrome				Positive	
Neuropathic cancer pain	Negative			Positive	
Complex regional pain syndrome (type I)				Negative	
Chronic lumbar root pain	Negative				Negative
Chemotherapy-induced neuropathy	Negative			Negative	
HIV neuropathy	Negative			Negative	Negative
Central Neuropathic Pain					
Central poststroke pain	Positive				Positive
Spinal cord Injury pain	Negative			Positive	Positive

Drogas y Dosis

Summary of recommendations

	Recommended drug and dose	Not recommended
<b>Level A</b>	Pregabalin, 300-600 mg/d	
<b>Level B</b>	Gabapentin, 900-3,600 mg/d	Oxcarbazepine
	Sodium valproate, 500-1,200 mg/d	Lamotrigine
	Venlafaxine, 75-225 mg/d	Lacosamide
	Duloxetine, 60-120 mg/d	Clonidine
	Amitriptyline, 25-100 mg/d	Pentoxifylline
	Dextromethorphan, 400 mg/d	Mexiletine
	Morphine sulphate, titrated to 120 mg/d	Magnetic field treatment
	Tramadol, 210 mg/d	Low-intensity laser therapy
	Oxycodone, mean 37 mg/d, max 120 mg/d	Reiki therapy
	Capsaicin, 0.075% QID	
	Isosorbide dinitrate spray	
	Electrical stimulation, percutaneous nerve stimulation ×3-4 weeks	