

### Introducción

El daño al sistema nervioso periférico, es un trastorno común y sorprendentemente muy complejo. La prevalencia en la población general se estima en 2%, pero alcanza al 15% a los 40 años.

La causa más común de neuropatía es la diabetes. Se calcula que el 30% a 50% de los pacientes diabéticos evolucionan con esta complicación durante la enfermedad. El mejor abordaje consiste en el buen control de la glucemia, el tratamiento del dolor y la modificación de los factores de riesgo (dislipidemia, hipertensión, obesidad, hiperglucemia).

### Manifestaciones Clínicas

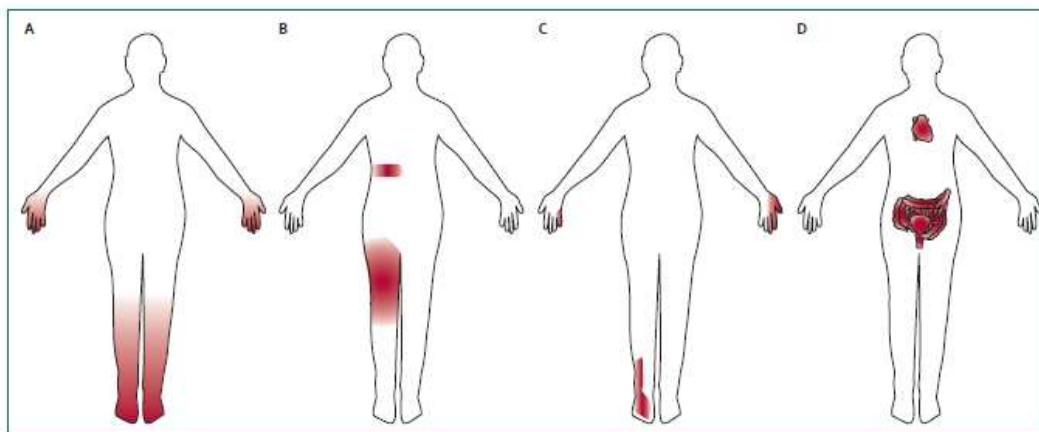
La manifestación clínica más común es la polineuropatía distal y simétrica (DSP). Los síntomas comienzan en los pies y se extienden en dirección proximal ("distribución en guante y calcetín"). Los síntomas son simétricos y las manifestaciones sensitivas son más destacadas que la afectación motora.

Se advierte que el dolor neuropático es uno de los síntomas más inhabilitantes en pacientes con neuropatía diabética. Se describe en 10% a 20% de la población con diabetes y en el 40% a 60% de los pacientes que documentan neuropatías. No obstante, la prevalencia se encuentra subestimada ya que el 12% de los sujetos con polineuropatía diabética nunca mencionan sus síntomas.

Se describen:

- A. radiculoplexopatía y radiculopatía
- B. mononeuropatía y mononeuritis múltiple
- C. neuropatía autonómica y neuropatía inducida por tratamiento
- D. estudio neurológico electrofisiológico

|               |                                |                  |        |
|---------------|--------------------------------|------------------|--------|
| Copia N°:     | Representante de la Dirección: |                  | Fecha: |
|               | <u>Revisó</u>                  | <u>Aprobó</u>    |        |
| <u>Nombre</u> | Dr. Leonardo Gilardi           | Dra. Inés Morend |        |
| <u>Firma</u>  |                                |                  |        |
| <u>Fecha</u>  | 04/09                          | 19/09            |        |



Clasificación Clínica de la Neuropatía Diabética

Clasificación de Dick y Thomas

- Rápidamente reversible
  - o Neuropatía de la hiperglucemia
  - o Neuropatía de la prediabetes
- Polineuropatías simétricas
  - o Sensitivo-motora (crónica)
  - o Sensitiva aguda
  - o Autonómica
- Focal y multifocal
  - o Craneal
  - o Troncal (radiculopatía)
  - o Focal superior e inferior
  - o Motora proximal (amiotrofia)
- Neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (sobrepuesta)

### Fisiopatología

- La **hiperglucemia** es un factor clave que subyace en la neuropatía diabética, con la participación de:
  - o exceso de glucólisis que conduce a sobrecarga de la cadena de transporte mitocondrial y generación de especies reactivas de oxígeno (ROS)
  - o aumento de la actividad de la vía de los polioles con incremento de la osmolaridad celular, reducción de los niveles de NADPH y mayor estrés oxidativo
  - o finalmente, la mayor actividad de la vía de la hexosamina se asocia con injuria inflamatoria.
- La **dislipidemia** está vinculada con la polineuropatía diabética. Muchos mecanismos subyacentes han sido identificados; se ha demostrado que los ácidos grasos libres causan lesión directa a las células de Schwann *in vitro*. Por otra parte, la dislipidemia tiene efectos sistémicos, tales como la promoción de la liberación de citoquinas inflamatorias de adipocitos y macrófagos.
- Por otra parte, en pacientes con diabetes tipo 1, la reducción del péptido C puede conducir a disfunción del nervio en muchos caminos, incluyendo la reducción de la actividad de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  y de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), así como del flujo sanguíneo endoneural.

### Diagnóstico

Dado que el diagnóstico de polineuropatía diabética será de exclusión, se deberá:

- Diagnosticar la diabetes o la intolerancia a la glucosa, con eventual prueba de tolerancia a la glucosa de 2 h (valores  $\geq 200$  mg/dl ó entre 140 y 199 mg/dl, respectivamente)
- Aplicación de cuestionarios validados para polineuropatía diabética: se recomienda la escala TSS (*Total Symptomatic Score*) para el diagnóstico inicial y evolutivo, según la intensidad/gravedad de los síntomas.

Para el diagnóstico pueden utilizarse:

- el monofilamento (sensibilidad a la presión con monofilamento de 10 g)
- algodón
- alfileres
- diapasón (sensibilidad vibratoria en el 1er metatarsiano [diapasón de 128 Hz])
- martillo de reflejos (reflejo aquileo)
- fuerza muscular del tibial anterior y peroneo (caminar de punta y talón).

Se acepta para el diagnóstico de polineuropatía diabética la clasificación de Dick y Thomas. El diagnóstico debe incluir al menos 2 pruebas positivas sensitivas y/o motoras (monofilamento + sensibilidad vibratoria o *pinprick* o reflejos).

Los criterios para el diagnóstico comprenden:

- Síntomas típicos: ardor, dolor punzante, calambres, adormecimiento, alodinia o hiperalgesia. Con frecuencia aumentan por la noche y mejoran con la actividad física.
- Signos de déficit neurológico: 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).
- Alteración electrofisiológica (no indispensable en la práctica clínica): sólo se emplea para las fibras nerviosas largas mielinizadas sensitivas y motoras o en neuropatía avanzada.
- Los métodos psicofísicos son las herramientas para diagnosticar el estado de la sensibilidad térmica y algésica; permiten la exploración de la neuropatía de fibras pequeñas.

Se insiste en la revisión de los pies en TODAS las visitas y una exploración física completa (que incluya fondo de ojo) al menos una vez al año. Se propone consulta al especialista en caso de mononeuropatía, neuropatía asimétrica, mononeuropatía craneana, amiotrofia, neuropatía autonómica, o bien si el diagnóstico es incierto, poco concluyente o si se modifica la presentación clínica durante la evolución.

### **Diagnóstico Diferencial**

- Patología inmunitaria (gammopatías, mieloma)
- Afecciones endocrinas (uremia, amiloidosis, hipotiroidismo)
- Infecciones (herpes, tabes, lepra)
- Alteraciones nutricionales (deficiencia del complejo B, alcoholismo);
- Enfermedad hereditarias (síndrome de Pierre Marie Tooth);
- Neuropatías tóxicas (fármacos: isoniácida, hidralazina, nitrofurantoína, disulfiram, vincristina; metales: plomo, oro);
- Patología inflamatoria (síndromes paraneoplásicos, afecciones reumatológicas)

Neuropatía Diabética

Dra. D. Walter

Revisión: 0 – Año 2012

Página 5 de 7

Tratamiento

|                                 | Dose                          | Study design                                        | Result                                                                                  | Number needed to treat                    | Class of evidence (EFNS) | Class of evidence (AAN) |
|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <b>Pregabalin</b>               |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| Trial size                      |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| 146                             | 300 mg                        | Parallel, 8 weeks                                   | Pregabalin-placebo <sup>a</sup>                                                         | 3.9                                       | I                        | I                       |
| 338                             | 75 mg, 300 mg, 600 mg         | Parallel, 5 weeks                                   | Pregabalin (300 mg, 600 mg)-placebo <sup>a</sup>                                        | 3.6 (300 mg group);<br>3.3 (600 mg group) | I                        | I                       |
| 246                             | 150 mg, 600 mg                | Parallel, 6 weeks                                   | Pregabalin (600 mg)-placebo <sup>a</sup>                                                | 4.2 (600 mg group)                        | I                        | I                       |
| 338                             | Fixed or flexible, 150-600 mg | Parallel, 12 weeks                                  | Fixed and flexible-placebo <sup>a</sup>                                                 | 3.6                                       | -                        | II                      |
| 167                             | 600 mg                        | Parallel, 13 weeks                                  | Pregabalin (600 mg)-placebo <sup>a</sup>                                                | -                                         | I                        | I                       |
| 396                             | 150 mg, 300 mg, 600 mg        | Parallel, 12 weeks                                  | Pregabalin (600 mg)-placebo <sup>a</sup>                                                | 6.3 (600 mg group)                        | -                        | -                       |
| <b>Gabapentin</b>               |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| Trial size                      |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| 165                             | <3600 mg                      | Parallel, 8 weeks                                   | Gabapentin-placebo <sup>a</sup>                                                         | 4                                         | I                        | I                       |
| 40                              | 900 mg                        | Crossover, 2x6 weeks                                | Gabapentin-placebo <sup>a</sup>                                                         | -                                         | -                        | II                      |
| <b>Lamotrigine</b>              |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| Trial size                      |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| 59                              | <400 mg                       | Parallel, 8 weeks                                   | Lamotrigine-placebo <sup>a</sup>                                                        | 4                                         | I                        | II                      |
| 360                             | 200 mg, 300 mg, 400 mg        | Parallel, 19 weeks                                  | Lamotrigine-placebo <sup>a</sup>                                                        | -                                         | I                        | I                       |
| 53                              | 200 mg vs 75 mg amitriptyline | Parallel, 6 weeks                                   | Lamotrigine-amitriptyline <sup>a</sup>                                                  | -                                         | II                       | -                       |
| <b>Valproate</b>                |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| Trial size                      |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| 52                              | 600-1200 mg                   | Parallel, 4 weeks                                   | Valproate-placebo <sup>a</sup>                                                          | -                                         | II                       | II                      |
| 39                              | 500 mg                        | Parallel, 16 weeks                                  | Valproate-placebo <sup>a</sup>                                                          | -                                         | II                       | II                      |
| 31                              | 1500 mg                       | Parallel, 4 weeks                                   | Valproate-placebo <sup>a</sup>                                                          | -                                         | I                        | -                       |
| <b>Amitriptyline</b>            |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| Trial size                      |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| 29                              | ≤150 mg                       | Crossover, 2x6 weeks                                | Amitriptyline-placebo <sup>a</sup>                                                      | 2.1                                       | -                        | II                      |
| 24                              | 25-75 mg                      | Crossover, 2x6 weeks                                | Amitriptyline-placebo <sup>a</sup>                                                      | -                                         | -                        | II                      |
| 19                              | 75 mg                         | 3-phase, crossover<br>amitriptyline and maprotiline | Amitriptyline-maprotiline-placebo <sup>a</sup>                                          | -                                         | -                        | I                       |
| <b>Desipramine</b>              |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| Trial size                      |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| 20                              | Mean 201 mg                   | Crossover, 2x6 weeks                                | Desipramine-placebo <sup>a</sup>                                                        | 2.2                                       | -                        | II                      |
| <b>Venlafaxine</b>              |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| Trial size                      |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| 244                             | 150-225 mg                    | Parallel, 6 weeks                                   | Venlafaxine-placebo <sup>a</sup>                                                        | 4.5                                       | I                        | I                       |
| 60                              | 75-150 mg                     | Parallel, 8 weeks                                   | Venlafaxine-placebo <sup>a</sup>                                                        | -                                         | II                       | -                       |
| <b>Venlafaxine + gabapentin</b> |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| Trial size                      |                               |                                                     |                                                                                         |                                           |                          |                         |
| 11 and 42                       | -                             | Parallel, 2x8 weeks                                 | Venlafaxine + gabapentin-placebo in<br>patients unresponsive to gabapentin <sup>a</sup> | -                                         | -                        | II and III              |

(Continues on next page)

Neuropatía Diabética

Dra. D. Walter

Revisión: 0 – Año 2012

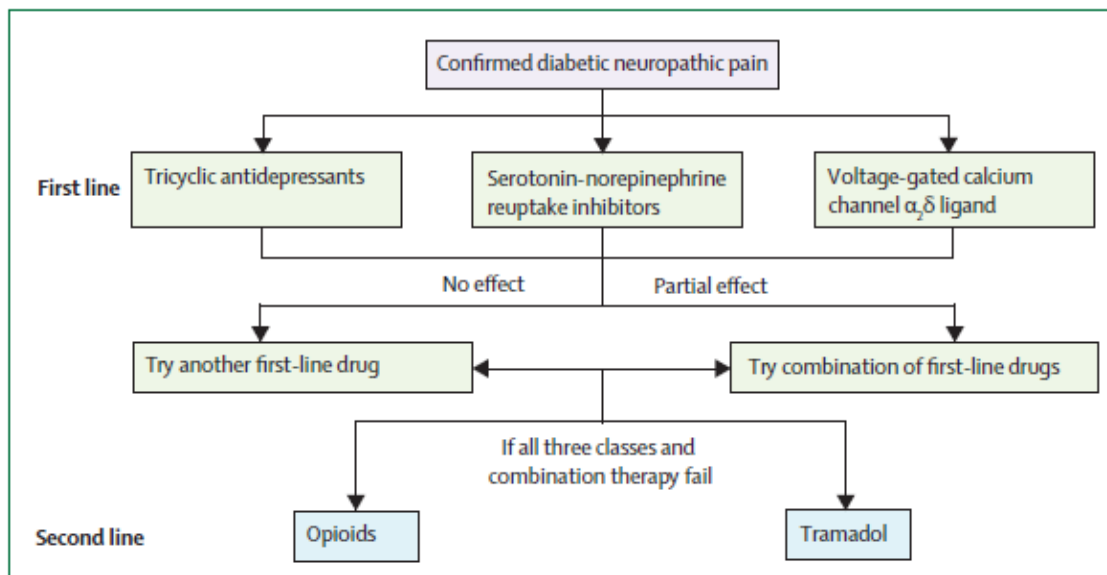
Página 6 de 7

| Dose                           | Study design                                                                                                    | Result                 | Number needed to treat                                           | Class of evidence (EFNS)              | Class of evidence (AAN) |    |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|----|
| (Continued from previous page) |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| <b>Duloxetine</b>              |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| Trial size                     |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| 457                            | 30 mg, 60 mg, 120 mg                                                                                            | Parallel, 12 weeks     | Duloxetine (50 mg, 120 mg)-placebo <sup>***</sup>                | 4-3 (50 mg group); 3-5 (120 mg group) | I                       | II |
| 348                            | 60, 120 mg                                                                                                      | Parallel, 12 weeks     | Duloxetine (50 mg, 120 mg)-placebo <sup>***</sup>                | 11 (50 mg group); 5 (120 mg group)    | I                       | I  |
| 334                            | 60 mg, 120 mg                                                                                                   | Parallel, 12 weeks     | Duloxetine (50 mg, 120 mg)-placebo <sup>***</sup>                | 5-3 (50 mg group); 3-5 (120 mg group) | I                       | II |
| <b>Oxycodone</b>               |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| Trial size                     |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| 159                            | 10-100 mg                                                                                                       | Parallel, 6 weeks      | Oxycodone-placebo <sup>***</sup>                                 | NA                                    | I                       | II |
| 338                            | 10-80 mg + 300-3500 mg gabapentin                                                                               | Parallel, 12 weeks     | Oxycodone + gabapentin-placebo + gabapentin <sup>***</sup>       | -                                     | I                       | I  |
| <b>Morphine</b>                |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| Trial size                     |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| 57                             | 120 mg morphine, 60 mg morphine + 2400 mg gabapentin, 3500 mg gabapentin                                        | Crossover, 4-6 weeks   | Morphine + gabapentin-morphine-gabapentin-placebo <sup>***</sup> | -                                     | I                       | II |
| <b>Tramadol</b>                |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| Trial size                     |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| 127                            | 100-400 mg (mean 210 mg)                                                                                        | Parallel, 6 weeks      | Tramadol-placebo <sup>***</sup>                                  | 3-3                                   | -                       | II |
| 45                             | 200-400 mg                                                                                                      | Crossover, 2x6 weeks   | Tramadol-placebo <sup>***</sup>                                  | 4-3                                   | -                       | II |
| 311                            | 37-5 mg + 325 mg paracetamol                                                                                    | Parallel, 8 weeks      | Tramadol/paracetamol-b-placebo <sup>***</sup>                    | -                                     | I                       | -  |
| <b>Dextromethorphan</b>        |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| Trial size                     |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| 19                             | 400 mg                                                                                                          | Crossover, 2x5 weeks   | Dextromethorphan-placebo <sup>***</sup>                          | 3-3                                   | I                       | I  |
| 14                             | Mean 381 mg                                                                                                     | Crossover, 2x5 weeks   | Dextromethorphan-placebo <sup>***</sup>                          | 4                                     | II                      | II |
| <b>Capzasin</b>                |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| Trial size                     |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| 252                            | 0.075% four times a day                                                                                         | Parallel, 8 weeks      | Capzasin-placebo <sup>***</sup>                                  | NA                                    | -                       | -  |
| 22                             | 0.075% four times a day                                                                                         | Parallel, 8 weeks      | Capzasin-placebo <sup>***</sup>                                  | -                                     | -                       | I  |
| <b>Ibuprofen</b>               |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| Trial size                     |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| 22                             | 30 mg                                                                                                           | Crossover, 2x4 weeks   | Ibuprofen-placebo <sup>***</sup>                                 | -                                     | -                       | I  |
| <b>Glyceryl</b>                |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| Trial size                     |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| 48                             | -                                                                                                               | Crossover, 2x4 weeks   | Glyceryl-b-placebo <sup>***</sup>                                | -                                     | II                      | -  |
| <b>AET-594</b>                 |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| Trial size                     |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| 266                            | 150 mg, 225 mg, 300 mg twice a day                                                                              | Parallel, 7 weeks      | AET-594-b-placebo <sup>***</sup>                                 | -                                     | I                       | -  |
| <b>Botulinum toxin</b>         |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| Trial size                     |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| 18                             | Fifty units of subtype A in 1.2 ml 0.9% saline given intradermally into each foot, each injection 4 U subtype A | Crossover, 12x12 weeks | Botulinum toxin-b-placebo <sup>***</sup>                         | -                                     | II                      | -  |
| <b>Levodopa</b>                |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| Trial size                     |                                                                                                                 |                        |                                                                  |                                       |                         |    |
| 25                             | 100 mg + 25 mg benazepride three times a day                                                                    | Parallel, 28 days      | Levodopa + benazepride-b-placebo <sup>***</sup>                  | -                                     | II                      | -  |

EFNS-European Federation of Neurological Societies last from AAN-American Academy of Neurology. NA-not available.

Table 2: Published class I and class II evidence for pharmacological treatment of diabetic neuropathic pain

### Algoritmo



### Conclusiones

- La diabetes puede dañar los nervios periféricos.
- El patrón más común es la polineuropatía distal y simétrica, caracterizada por entumecimiento, hormigueos, dolor o debilidad. La afectación de los nervios es llamada “en guante y calcetín” comenzando de manera distal en las extremidades.
- La polineuropatía diabética provoca morbilidad, deterioro en la calidad de vida y dolor.
- Es importante modificar conductas sobre factores de riesgo y realizar prevención, con énfasis en la hiperglucemia, la hipertensión, la dislipidemia y la obesidad.
- El tratamiento con péptido C podría enlentecer la progresión de la neuropatía en pacientes con diabetes tipo 1.

### Bibliografía

1. Diabetic Neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurology 2012; 11 521 – 34
2. Treatments for Diabetic Neuropathy. Journal of the peripheral nervous system 17 (Supplement) 22 - 27 2012
3. Neuropatía Diabética Periférica. American College of foot and ankle Surgeons
4. Úlceras en miembros inferiores de pacientes diabéticos: mecanismos moleculares y celulares. Rev. Med (Sao Paulo) 2011;90(3):122-7.
5. Guía Práctica en el manejo de la polineuropatía diabética NEURALAD 2010