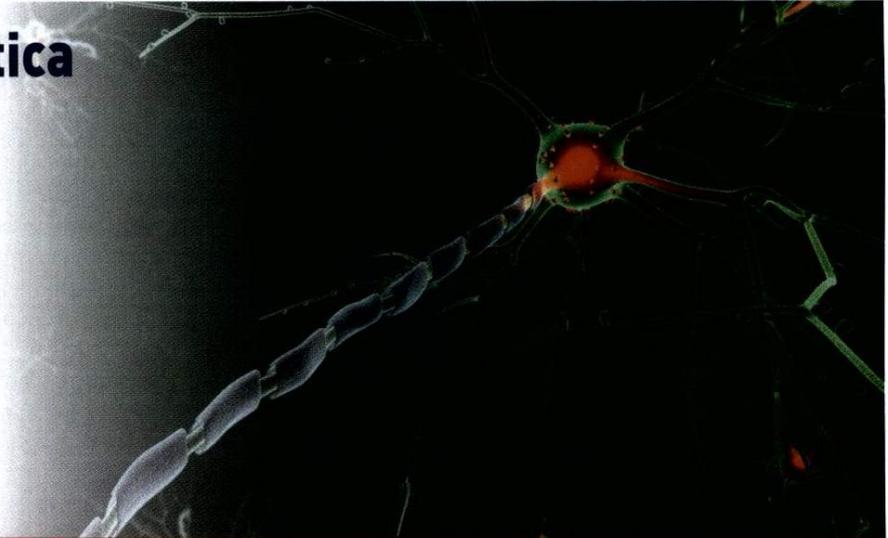




## Revisión

# Neuropatía Diabética



**Dr. Ángel Modrego Navarro**  
 Medico de Familia. Centro de Salud Buenavista. Toledo

La diabetes tipo 2 es una de las enfermedades a las que por su elevada prevalencia (entre el 5,5 y el 18,7% según los diversos estudios realizados en diferentes comunidades autónomas) más trabajo se dedica en las consultas de atención primaria, que debe asumir el importante papel del control metabólico en la prevención de las complicaciones crónicas.

Para diagnosticar precozmente y poner los medios adecuados que retrasen su progresión, las guías de práctica clínica y los protocolos sobre diabetes hacen hincapié en la importancia de explorar los pies, la retina y determinar la microalbuminuria. En la práctica clínica habitual en atención primaria es obligado estudiar las complicaciones generadas por la neuropatía periférica.

### NEUROPATÍA DIABÉTICA

Aunque está descrita la existencia de una afectación neural central en la diabetes mellitus (neuropatía autonómica), la afectación esencial es del nervio periférico, y es a esta neuropatía diabética periférica a la que nos referiremos en esta revisión.

La neuropatía autonómica afecta al 20-40% de los diabéticos tipo 2, aunque sólo el 5-19% tienen síntomas. La afección más grave es la cardiovascular, ya que se asocia a aumento de muerte súbita, arritmias cardíacas e isquemia miocárdica silente.

El pronóstico es malo: un 50% de los pacientes fallecen en los 2-5 años siguientes al diagnóstico. Son frecuentes también los síntomas gastrointestinales (gastroparesia, diarrea), genitourinarios (impotencia e incontinencia), hipotensión ortostática, hipoglucemias inadvertidas y episodios de sudación gustativa.

En cuanto a las neuropatías periféricas, la polineuritis distal simétrica (PDS) es la complicación crónica más frecuente de la diabetes (62%). La forma clínica más habitual es la sensitivo-motora en extremidades inferiores. Su detección precoz es importante porque identifica los pacientes con mayor riesgo de pie diabético, jugando un papel central en la etiopatogenia de la úlcera plantar diabética, principal causa de hospitalización y amputación no traumática en el paciente diabético, cuya tasa anual de presentación es siete veces mayor en presencia de la neuropatía.

#### 1. Concepto y clasificación

La neuropatía diabética periférica podría definirse como la presencia de síntomas y/o signos de disfunción nerviosa periférica en personas con diabetes, después de excluidas otras causas.

No existe una clasificación unánimemente aceptada de neuropatía diabética. Las clasificaciones más utilizadas son las basadas en la forma de presentación clínica, pero hay que tener en cuenta a la hora de abordar cualquier clasificación que la neuropatía diabética es heterogénea en su presentación clínica, existiendo cuadros mixtos, y que diversas formas de neuropatía pueden presentarse en un mismo paciente.

## Revisión

### 2. Etiopatogenia

Se desconoce con exactitud la etiopatogenia de la neuropatía diabética. Datos epidemiológicos, experimentales y clínicos apoyan el papel central de la hiperglucemia en la etiología de las diversas formas de neuropatía. No obstante, persisten dudas sobre cuál o cuáles son los mecanismos patogénicos a través de los cuales la hiperglucemia y el alto contenido en glucosa del nervio inducen el daño nervioso, el cual será predominantemente funcional (y reversible) en fases iniciales y estructural (e irreversible) en fases avanzadas.

**Es necesario tener en cuenta que en el daño nervioso de la neuropatía diabética están posiblemente involucrados varios, y no un único mecanismo patogénico, y que la contribución relativa de los mismos podría ser variable, incluso para una misma forma de neuropatía**

Se han establecido distintas teorías que, interactuando entre sí, relacionan el desarrollo de esta complicación con factores metabólicos, vasculares y factores que afectan a los mecanismos reparadores de la fibra nerviosa (aumento del contenido del sorbitol y de la glicación no enzimática en el nervio, cambios vasculares con hipoxia endoneural, estrés oxidativo, fenómenos autoinmunes inducidos o no por la hiperglucemia, etc.).

Es necesario tener en cuenta que en el daño nervioso de la neuropatía diabética están posiblemente involucrados varios, y no un único mecanismo patogénico, y que la contribución relativa de los mismos podría ser variable, incluso para una misma forma de neuropatía, o bien, como en el caso de las mononeuropatías de las extremidades (neuropatía radial, cubital, mediana o peroneal), el atrapamiento neural entre un ligamento engrosado y el hueso (neuropatías por atrapamiento).

### 3. Manifestaciones clínicas

#### 3.1 Polineuropatía distal simétrica (PDS)

Es la forma de neuropatía más frecuente en el paciente diabético. De comienzo insidioso y curso crónico, afecta fundamentalmente a extremidades inferiores, aunque en fases avanzadas también pueden afectarse los miembros superiores e incluso la parte anterior del tronco.

Suele iniciarse en la porción más distal de los miembros y progresa proximalmente a lo largo de los mismos, con una distribución clásica en guante y calcetín.

Se caracteriza por síntomas fundamentalmente sensoriales, de empeoramiento generalmente nocturno, acompañados por un grado variable de disfunción autonómica, siendo mucho más rara la debilidad muscular. El espectro de manifestaciones clínicas es enormemente variable, y no se corresponden necesariamente con el patrón clásico de afectación, según el cual se afectarían en primer lugar las fibras amielínicas (autonómicas y sensibilidad termoalgésica -calor-) y mielínicas finas (sensibilidad termoalgésica -frío-); más tarde, las fibras mielínicas gruesas sensitivas (sensibilidad propioceptiva, táctil, discriminatoria y posicional) y, más raramente, las motoras.

En cuanto a los síntomas, podrían clasificarse en síntomas positivos, bien sensoriales, como pinchazos, hormigueos, hiperestesia, quemazón, diversos tipos de dolor de carácter persistente o intermitente, o bien motores, como espasmos, fasciculaciones, calambres..., y en síntomas negativos como acorchamiento, insensibilidad térmica o dolorosa... El dolor suele dividirse en dos modalidades: disestésico (de tipo superficial, descrito habitualmente como quemazón u hormigueo) y parestésico (más profundo, descrito como punzante, lancinante o cortante).

El reflejo aquileo puede estar disminuido o ausente y las manifestaciones autonómicas que pueden encontrarse a nivel del pie son anhidrosis y cambios en la coloración y temperatura, con visualización de shunts arteriovenosos.

#### 3.2 Polirradiculopatía lumbar (amiotrofia diabética)

Suele presentarse en mayores de 50 años y se caracteriza por dolor seguido de debilidad muscular y amiotrofia que, a diferencia de la forma asimétrica, es de comienzo insidioso y carácter progresivo. Afecta a caderas y ambos muslos (sobre todo a la musculatura extensora de la rodilla y flexora de la cadera), aunque en ocasiones puede ser asimétrica.

La clínica puede precipitarse por un mal control metabólico o por la pérdida de peso. El reflejo rotuliano está abolido. La evolución natural es la recuperación espontánea al cabo de meses, favorecida por la mejoría en el control glucémico.

#### 3.3 Neuropatías focales y multifocales

La mayoría de ellas suele presentarse en mayores de 50 años con diabetes de largo tiempo de evolución y se caracterizan por dolor de inicio agudo o subagudo (salvo las neuropatías por atrapamiento, que son de inicio insidioso) en el territorio del nervio afecto, acompañado de otros síntomas.

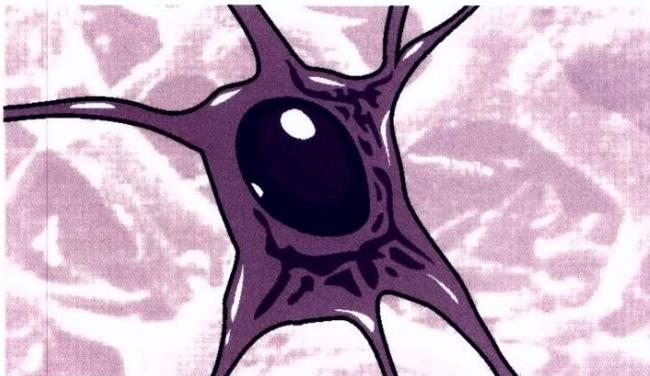


La evolución natural suele ser la resolución espontánea al cabo de meses, siendo por tanto el tratamiento únicamente sintomático, con optimización del control glucémico. Una excepción la constituyen las mononeuropatías por atrapamiento (por ejemplo, síndrome del túnel del carpo), que suelen precisar descompresión quirúrgica.

### 3.4 Mononeuropatías

Afectan, como su nombre indica, a un solo nervio o, más raramente, a varios (mononeuropatía múltiple), ya sea de las extremidades (nervio peroneal, mediano -síndrome del túnel del carpo-, cubital...), tronco o de los pares craneales. De estos últimos, el III par es el más frecuentemente afecto y, más raramente, el VI, IV o VII pares craneales.

La mononeuropatía del III par cursa con ptosis palpebral e imposibilidad de desplazar el globo ocular hacia dentro, abajo y arriba, estando la pupila característicamente respetada. El dolor, de localización retroocular o supraorbitaria, aparece en alrededor del 50% de los casos, y suele preceder en varios días a la parálisis.



### 3.5 Neuropatía motora proximal asimétrica

De inicio agudo o subagudo (*en semanas*), cursa con dolor severo en la cara anterior del muslo y, en ocasiones, también región lumbar, glúteo o periné, generalmente profundo y de exacerbación nocturna, seguido a las pocas semanas de debilidad muscular y amiotrofia, que afecta fundamentalmente a la musculatura extensora de rodilla y flexora de la cadera, manifestándose por dificultad para caminar y subir escaleras. La afectación es unilateral o bilateral asimétrica.

La pérdida sensorial es escasa y el reflejo rotuliano está abolido. Anorexia, depresión e importante pérdida de peso, incluso del 40% de la masa corporal, preceden o acompañan generalmente al cuadro, siendo frecuente la existencia asociada de polineuropatía simétrica distal. La recuperación espontánea es gradual en el curso de meses o años, y suele ser incompleta en lo que se refiere a fuerza muscular.

### 3. Diagnóstico

No existe una única prueba o método diagnóstico. Los posibles métodos diagnósticos se podrían clasificar en cuatro grandes grupos: evaluación clínica, estudios electrofisiológicos, pruebas neurológicas cuantitativas y estudio histológico.

### 4. Evaluación clínica

La exploración más simple de PDS puede ser realizada mediante la evaluación de la sensibilidad dolorosa, la sensibilidad vibratoria con diapasón graduado de 128 Hz (diapasón graduado de Rydel-Seiffer), la sensibilidad táctil superficial con el monofilamento de 10 g (monofilamento de Semmes-Weinstein) aplicado sobre 4 sitios estándar de cada pie, y la presencia del reflejo aquileo.

La combinación de más de un test anormal tiene una sensibilidad superior al 87% para detectar polineuropatía. Por otra parte, la pérdida de sensibilidad al monofilamento y la pérdida de sensibilidad vibratoria son predictores de la aparición de úlceras en los pies.

Siempre que los síntomas sean graves o atípicos, es importante valorar la posibilidad de otras causas como la neurotoxicidad medicamentosa, el abuso de alcohol, el déficit de vitamina B12, enfermedad renal, enfermedad inflamatoria crónica desmielinizante, neuropatías hereditarias y vasculitis.

### 5. Estudios electrofisiológicos

Los más usados son: la electromiografía (EMG), que es el método más sensible de detección de patología motora axonal, y la electroneurografía (ENG), que permite el estudio de fibras mielínicas gruesas sensitivas y motoras.

### 6. Pruebas neurológicas cuantitativas

Entre ellas merecen especial mención el monofilamento de Semmes-Weinstein y el discriminador circunferencial táctil (TCD), por ser dos métodos simples y efectivos para identificar pacientes con neuropatía periférica y con riesgo de desarrollar úlcera plantar, presentando una sensibilidad y especificidad similar a métodos de valoración más complejos y costosos.

Otro método sencillo y razonablemente reproducible para identificar a pacientes con neuropatía es la prueba de percepción vibratoria con diapasón graduado, resultando algo más complejos los realizados con biotensiómetro, vibrameter o neurotensiómetro de mano.



## Revisión

### 7. Estudio histológico

Constituye un método de estudio invasivo, con morbilidad asociada, por lo que sus indicaciones se limitan a situaciones muy concretas.

### 8. Neuropatías focales y multifocales

El diagnóstico es clínico, confirmándose por estudios electrofisiológicos, debiéndose siempre antes de atribuir la etiología del cuadro clínico a la diabetes excluir otras posibles causas mediante la utilización de las pruebas diagnósticas necesarias en cada caso. Así, por ejemplo, en la mononeuropatía del III par craneal es obligado realizar tomografía axial computerizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) craneal con contraste para descartar compresión extrínseca del III par por aneurisma o tumor; y, en la neuropatía motora proximal asimétrica, es obligado descartar otras causas de plexopatía lumbosacra mediante TAC pélvico o de radiculopatía mediante RMN de columna lumbosacra.

### 9. Tratamiento

No existe duda de que la mejor y más efectiva estrategia contra la neuropatía diabética es la prevención, con la optimización del control metabólico. Otras medidas preventivas son el control de otros posibles factores de riesgo, como alcohol, tabaco, hipertensión y dislipidemia. Hay que señalar que cualquier paciente con polineuropatía sensitivo-motora simétrica distal debe ser considerado de alto riesgo para el desarrollo de úlcera plantar diabética, amputación y de la afortunadamente rara neuroartropatía de Charcot, por lo que resulta fundamental realizar en los mismos una educación adecuada sobre el cuidado de sus pies, la cual ha demostrado disminuir en más del 50% el riesgo de ulceración y amputación.

### 10. Tratamiento del dolor

El dolor es común a diversas formas de neuropatía diabética. Su tratamiento incluye la optimización del control metabólico por un lado, y el empleo de fármacos con acción analgésica y/o medidas físicas, por otro.

Los tratamientos que se han mostrado beneficiosos para el dolor neuropático incluyen varios antidepresivos (amitriptilina, duloxetina, venlafaxina) y anticonvulsivantes (pregabalina, valproato sódico), así como la crema de capsaicina, los parches de lidocaína, el ácido alfa-lipoico, el spray tópico de dinitrato de isosorbide y la estimulación eléctrica del nervio.

Como fármacos de primera línea en los casos de dolor más intenso se suele recurrir al empleo de antidepresivos tricíclicos, sobre todo amitriptilina y desipramina, que se han mostrado efectivos para mejorar el dolor, aunque rara vez consiguen eliminarlo completamente.

Se desconoce con exactitud su mecanismo de acción, pero parece ser la inhibición de la captación de noradrenalina en las sinapsis de los sistemas centrales de control del dolor. La respuesta es dosis-dependiente y parece ser mejor si existe depresión asociada. Se recomienda iniciar el tratamiento a dosis bajas antes de acostarse (25-50 mg de amitriptilina) e ir aumentando progresivamente en función de la respuesta clínica (máximo 150 mg).

**No existe duda de que la mejor y más efectiva estrategia contra la neuropatía diabética es la prevención, con la optimización del control metabólico**

*Duloxetina* es un inhibidor selectivo dual de serotonina y noradrenalina que tiene indicación en el tratamiento de la PDS dolorosa, al haber demostrado una eficacia superior al placebo y similar a amitriptilina. Presenta un mejor perfil de seguridad que amitriptilina, pero un mayor coste.

La dosis recomendada es de 60 mg al día, aunque algunos pacientes pueden requerir dosis de 120 mg al día. Duloxetina no puede ser utilizada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al fármaco ni en uso conjunto con IMAO, fluvoxamina o ciprofloxacino.

*Venlafaxina* es un antidepresivo inhibidor selectivo mixto de la recaptación de serotonina y noradrenalina que ha demostrado su utilidad, pero que no dispone de esta indicación en ficha técnica actualmente.

Diversos anticomiciales y antiarrítmicos han sido también utilizados en el tratamiento del dolor neuropático. Su mecanismo de acción parece ser la estabilización de las membranas neuronales, a través de un efecto en el transporte del sodio.

*Pregabalina* es un antiepileptico relacionado estructuralmente con el neurotransmisor GABA, pero sin actividad conocida sobre sus receptores, indicado en el tratamiento del dolor neuropático, incluyendo el asociado a PDS. El mecanismo por el que ejerce sus efectos no se conoce con exactitud. Su efectividad ha sido demostrada en varios estudios bien diseñados, la dosis de inicio recomendada es de 150 mg al día repartida en 2 ó 3 dosis. Después de 3 a 7 días, la dosis puede incrementarse hasta los 300 mg al día, e incluso más si fuese necesario, con una dosis máxima de 600 mg al día. Su retirada debe realizarse de manera gradual.

*Gabapentina* es un antiepiléptico que también se encuentra relacionado con el neurotransmisor GABA y que presenta un mecanismo de acción preciso no bien conocido.

Está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico, como el que ocurre en la PDS dolorosa, y tiene estudios bien diseñados en los que ha demostrado eficacia similar a amitriptilina, pero con una relación coste-eficacia frente a éste y frente a pregabalina, peor. Al inicio del tratamiento se recomienda seguir un esquema de dosis escalonado que consiste en administrar 300 mg al día en una toma el primer día, 600 mg al día en dos tomas el segundo día y 900 mg al día en tres tomas el tercer día.

Posteriormente, la dosis puede aumentarse en 300 mg al día hasta dosis de 3.600 mg al día repartida en 3 ó 4 tomas. En el tratamiento de la PDS dolorosa no ha sido evaluada su eficacia ni seguridad para periodos superiores a los 5 meses, por lo que debería revalorarse su indicación si el tratamiento es necesario por un periodo superior.

*Valproato sódico* también se ha mostrado efectivo para reducir el dolor asociado a neuropatía diabética, pero no tiene esta indicación en ficha técnica.

La aplicación tópica de capsaicina al 0,075%, alcaloide del pimiento *capsicum*, se ha mostrado eficaz en el tratamiento del dolor disestésico, por lo que constituye una alternativa de tratamiento para este tipo de dolor. Su mecanismo de acción parece ser la estimulación selectiva de las neuronas de las fibras amielínicas C, provocando la liberación de sustancia P y posiblemente otros neurotransmisores, y en última instancia, una depleción de sustancia P, alterando así la transmisión del impulso del dolor a los sistemas centrales y produciendo un fenómeno de desensibilización.

Su efecto es dosis-dependiente, realizándose habitualmente dos-cuatro aplicaciones/día. No produce efectos secundarios sistémicos significativos, pero en ocasiones da lugar a picor y sensación de quemazón en la zona de aplicación no tolerados por el paciente. Estos efectos secundarios son máximos en la primera semana de aplicación y luego tienden a disminuir.

Por último, hay que señalar que se han utilizado analgésicos opiáceos con desiguales resultados, no usándose generalmente por sus efectos adictivos. En cuanto a los inhibidores de la aldolasa reductasa, se mostraron efectivos en la disminución del dolor en varios estudios, pero los fármacos con los que se realizaron fueron retirados por efectos secundarios.

Un estudio de eficacia en el tratamiento del dolor por neuropatía diabética realizado con *parches de lidocaína al 5%* no mostró inferioridad comparado con pregabalina, pero no tiene esta indicación en ficha técnica actualmente.

El empleo de tratamientos físicos para el dolor (estimulación nerviosa transdérmica transcutánea) ha tenido desiguales resultados en diversos estudios, pudiéndose considerar su uso en pacientes que no responden a otras formas de tratamiento.

Debe tenerse cuidado con el empleo de terapias alternativas, como acupuntura en los casos de extremidades con sensibilidad disminuida, por el riesgo de que se produzcan ulceraciones.

### 11. Neuropatías focales y multifocales

Suelen resolverse espontáneamente, por lo que el tratamiento es generalmente conservador, optimizando el control metabólico y tratando el dolor si existe. En los casos en los que hay atrofia muscular es necesario fisioterapia. En las mono-neuropatías por atrapamiento suele ser necesario tratamiento quirúrgico descompresivo.

### 12. Neuropatía autonómica

El tratamiento irá destinado al tratamiento de los síntomas cuando existan. En caso de gastroparesia, el cisapride es de primera elección, también se han usado domperidona y metoclopramida; sildanefilo, vardenafilo y tadalafilo parecen obtener buenos resultados en casos de impotencia; medidas antigraedad asociadas o no a fluorohidrocortisona en hipotensión ortostática; loperamida o codeína en casos de diarrea; sondaje urinario si existe retención urinaria; y, en diaforesis gustatoria, el glucopirrolato parece un fármaco prometedor. 

### Bibliografía

1. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neu*. 2010;17:1113, e88.
2. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care*. 2012;Suppl1:S11-63.
3. Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemir N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2008;22:241-5.
4. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28:956-62.
5. Cabezas-Cerrato J and the Spanish Diabetic Neuropathy Study Group. Multicentric and multiregional study of the prevalence of clinical diabetic peripheral neuropathy in Spain. 4th International Symposium of Diabetic Neuropathy. Amsterdam 1997.
6. Capsaicin Study Group. Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 159-165.
7. GalvezR,PardoA,Ceron JM,VillasanteF,Aranguren JL,Saldaña MT, et al. Adaptacion al castellano y validacion psicométrica del cuestionario ID-Pain para la detección de dolor neuropatico (resumen del XXIX Congreso Nacional de Semergen, Sevilla, 2007).