



Neuropatía Diabética: Una revisión narrativa de fisiopatología, diagnóstico y tratamiento

Diabetic Neuropathy: A narrative review of pathophysiology, diagnosis, and treatment

Gilberto A. Jiménez-Castillo ^{1a}, Luis E. Martínez-Bravo ^{2b}, Antonio Anaya-Escamilla ^{3c}

¹ Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, México.

² Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona N.º 4, Guadalupe, México.

³ Christus Muguerza Hospital Sur, Monterrey, Neurología Geriátrica. México.

^a Médico Geriatra con Alta Especialidad en Neurología Geriátrica.

^b Médico Geriatra.

^c Médico Neurólogo con Alta Especialidad en Neurología Geriátrica.

Correspondencia

Luis E. Martínez-Bravo
luisenrique.martinez@udem.edu

Recibido: 4/10/2023

Arbitrado por pares

Aprobado: 8/11/2023

Citar como: Jiménez-Castillo GA, Martínez-Bravo LE, Anaya-Escamilla A. Neuropatía Diabética: Una revisión narrativa de fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Acta Med Peru.* 2023; 40(3): 243-51. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2023.403.2731>

Este es un artículo Open Access publicado bajo la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (CC-BY 4.0)



RESUMEN

La neuropatía diabética se presenta hasta en el 60 % de los pacientes diabéticos. La neuropatía diabética periférica es la causa más común de neuropatía en el mundo. La fisiopatología de la neuropatía diabética involucra daño periférico nervioso por acumulación de productos tóxicos derivados de la hiperglicemia. El sistema nervioso central se ve posteriormente involucrado a través de sensibilización, disminución de la función del sistema inhibitorio y aumento en la excitabilidad del sistema de facilitación. La clínica más común se manifiesta de manera simétrica afectando fibras sensitivas pequeñas y grandes, aunque se han encontrado formas atípicas de presentación. Las pruebas diagnósticas confirmatorias se reservan para la duda diagnóstica, casos de síntomas atípicos o investigación. El consenso en cuanto a tratamiento es el uso de gabapentinoides, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina. Estas tres familias se consideran como primera línea de tratamiento.

Palabras clave. Neuropatías Diabéticas; Neuralgia; Diabetes Mellitus (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Diabetic neuropathy occurs in up to 60% of diabetic patients. Diabetic peripheral neuropathy is the most common cause of neuropathy in the world. The pathophysiology of diabetic neuropathy involves peripheral nerve damage due to the accumulation of toxic products derived from hyperglycemia. The central nervous system is subsequently involved through sensitization, decreased function of the inhibitory system, and increased excitability of the facilitative system. The most common symptoms manifest symmetrically, affecting small and large sensory fibers, although atypical forms of presentation have been found. Confirmatory diagnostic tests are reserved for diagnostic doubt, atypical symptoms, or research. The consensus regarding treatment is the prescription of gabapentinoids, tricyclic antidepressants, and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. These three families are considered the first line.

Key words. Diabetic Neuropathies; Neuralgia; Diabetes Mellitus (Source: MeSH-BIREME)

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la prevalencia de diabetes mellitus (DM) se encuentra en aumento. En el 2019, se estimaba una prevalencia de 9.3 %, lo que correspondía a 463 millones de personas con dicho padecimiento. Se prevé un incremento a 10.2 % (578 millones de personas afectadas) para el año 2030, y a 10.9 % (700 millones de personas) para el año 2045 ^[1].

A consecuencia del incremento en esta enfermedad crónica degenerativa, las complicaciones relacionadas a la DM también se han visto en aumento. La neuropatía diabética (ND) se refiere al conjunto de diversos trastornos clínicos que afectan al sistema nervioso, con diferentes contenidos anatómicos, curso clínico y fenotipo, cuyo proceso fisiopatológico subyacente es consecuencia del vínculo entre la hiperglucemia y la microangiopatía ^[2]. Actualmente, la prevalencia de la neuropatía diabética es del 8 al 60 % en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ^[3].

La neuropatía diabética periférica (NDP) es la causa más común de neuropatía en el mundo, y se calcula que aproximadamente representa más de la mitad de la ND (1). Un metaanálisis demostró que la prevalencia acumulada de NDP fue de 30 % y fue más alta en pacientes diabéticos tipo 2 que en diabéticos tipo 1 ^[4]. La forma más común es la polineuropatía simétrica sensitiva motora, aunque se han identificado otras formas de afección. Además, existen diferentes formas de presentación clínica, entre las cuales se encuentra el dolor neuropático.

Como se ha mencionado previamente, hasta el 60 % de los pacientes con DM2 tendrán ND. De estos, el 7 al 10 % aparecerán al momento de ser diagnosticados, y solamente el 20 al 50 % se manifestarán como dolor. El dolor neuropático en pacientes con diabetes se define como un dolor causado por anomalías en el sistema periférico somatosensorial a consecuencia de la diabetes, y este también es conocido como neuropatía diabética dolorosa. Esta afección predispone al paciente a una menor calidad de vida, aumento de comorbilidades, alteraciones del sueño, ansiedad y depresión, además de ser una de las principales causas de morbilidad y discapacidad en DM ^[5].

En esta revisión, se analizarán los desafíos que provee la neuropatía diabética al considerar los factores de riesgo, fisiopatología, clasificación y tratamientos actuales.

FACTORES DE RIESGO

El factor de riesgo más importante en el desarrollo de neuropatía es la DM, seguido de la obesidad y la dislipidemia. En la primera, existen controversias acerca del control glicémico para la prevención de la ND. Existe evidencia de que el control glicémico estricto disminuye la incidencia de ND en DM1; sin embargo, los datos en DM2 no son claros ^[6]. En el 2018, Pantalone y cols demostraron que después de 10 años del

diagnóstico de DM2, un mal control o un empeoramiento del control glicémico en el tiempo se asoció a un peor desenlace ^[7]. Actualmente la recomendación se basa en la individualización del riesgo / beneficio, debido al riesgo de presentar episodios de hipoglucemia.

La obesidad y la dislipidemia han cobrado una mayor importancia en los últimos años. Ambas se han asociado a una mayor severidad y peor calidad de vida ^[8]. Los niveles elevados de lipoproteína de baja densidad (LDL), colesterol total y triglicéridos se han relacionado con neuropatía diabética. Por lo tanto, el control de factores de riesgo debe ser expandido a las comorbilidades más frecuentes que acompañan a la DM ^[9].

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la ND es compleja e involucra tanto al sistema nervioso periférico como al central. Existen diversos mecanismos para la generación del dolor, desensibilización de receptores, aumento de la inflamación, entre otros, los cuales desembocan en la neurodegeneración.

La hiperglicemia afecta múltiples células en el sistema nervioso periférico, entre ellas las células de Schwann, axones y neuronas en el ganglio de las raíces dorsales, así como células vasculares. La acumulación de sustratos tóxicos promueve el daño neuronal. El exceso de glucosa activa la vía de los polioles, hexosamina y piruvato. Como consecuencia de la activación de estas vías, existe un aumento en especies reactantes de oxígeno y una pérdida en la producción de adenosín trifosfato (ATP), así como una menor función mitocondrial. El incremento en el flujo de polioles conlleva a hiperosmolaridad por acumulación de sorbitol en el citoplasma neuronal gracias a la acción de la aldosa reductasa ^[10]. La vía de la hexosamina modifica los factores de transcripción como el Sp1, un derivado del activador de plasminógeno; la alteración de dichos genes promueve fibrosis endotelial y aterosclerosis. La vía del piruvato crea una sobre carga del ciclo del ácido tricarbónico, el cual produce la depleción de ATP. La culminación del proceso fisiopatológico por estas vías se acompañará de daño al ADN, apoptosis y activación de señales proinflamatorias con consecuente neurodegeneración ^[11].

Por otro lado, las alteraciones microvasculares propias de la DM inducen hipoxia. La pérdida de flujo sanguíneo conlleva a una menor biodisponibilidad de factores de crecimiento como el factor de crecimiento similar a la insulina y el factor de crecimiento endotelial vascular, así como una menor cantidad de óxido nítrico. La ausencia de autorregulación vascular promueve el desarrollo de neuropatía ^[5].

Por último, aunque no se considere como una enfermedad desmielinizante, a largo plazo, la pérdida de células de Schwann a causa de la hiperglicemia crónica puede incluir características de desmielinización ^[3].

MECANISMOS DE DOLOR

Los remanentes de las fibras ($A\delta$, C, $A\beta$) posterior a la neurodegeneración pueden generar actividad ectópica. El foco ectópico generalmente inicia en el lugar de la lesión, sin embargo, se ha demostrado que puede formarse en cualquier lugar a lo largo del axón, incluso en las raíces del ganglio dorsal. Por lo tanto, el dolor se origina en un área con sensibilidad reducida ^[3,12].

Las descargas ectópicas son transmitidas hasta las espinales en el asta dorsal. Esto propicia una mayor degeneración de tipo Walleriana, afectando a axones distales de fibras pequeñas de manera principal, aunque no exclusiva, esto explica la distribución clínica típica en distal y simétrica en guante y calcetín. Por otro lado, el cuerno posterior de la médula contiene una abundante cantidad de microglía, potenciando el fenómeno inflamatorio en las terminaciones dañadas aferentes. Las células de Schwann en un ambiente inflamatorio secretan factor de crecimiento neuronal y metaloproteinasas, que contribuyen indirectamente al proceso ^[13].

FENÓMENO DE SENSIBILIZACIÓN CENTRAL

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés) define la sensibilización como el incremento en la magnitud de respuesta a estímulos y actividad espontánea. Con el paso del tiempo, la estimulación persistente y aberrante provoca la degeneración y sensibilización de las neuronas superficiales del asta dorsal. Por lo tanto, ocurren diferentes fenómenos a conocer, como la fosforilación de canales iónicos y el desbalance entre facilitación e inhibición central, representados en la **Figura 1** ^[14].

Fosforilación de canales iónicos

El proceso fisiopatológico causa alteraciones en los canales de sodio, calcio y potasio en los nervios afectados, los cuales posteriormente modifican la señalización central. Las proteínas-quinasas A y C, expresadas de manera secundaria a la inflamación crónica, hiperfosforilan distintos canales ^[12]. Por ejemplo, el receptor TRPV1, al ser estimulado, aumenta la expresión de canales de sodio, los cuales a su vez incrementan la cantidad de receptores de calcio $\alpha_2\delta$. Estos canales forman complejos con el receptor de N-metil D-aspartato, donde el glutamato obtiene un papel crucial en la excitotoxicidad crónica ($\alpha_2\delta$ -NMDA). El proceso de fosforilación de canales iónicos aún se encuentra en investigación y es clave en diversas intervenciones farmacológicas en la actualidad ^[5,15].

El desbalance entre facilitación e inhibición

Los cambios previamente descritos provocan alteraciones en la señalización neuronal. De manera fisiológica, las neuronas de segundo orden de la médula posterior bloquean o inhiben los impulsos nerviosos; por otro lado, las vías que descienden desde el complejo cíngulo anterior – amígdala – tálamo facilitan la transmisión nociceptiva ^[13]. Con la alteración sináptica e inflamación crónica, ocurre una menor inhibición y una mayor facilitación. Las neuronas inhibitorias localizadas en el asta dorsal de la médula tendrán una menor actividad, mientras que existe una mayor excitabilidad en las vías descendentes del cíngulo anterior; estos cambios se generan para compensar el déficit de la primera neurona ^[16].

De esta manera, la entrada constante y aberrante de impulsos periféricos crea un cambio central, esto se manifiesta como hiperalgesia (incremento a la sensibilidad del dolor) y alodinia

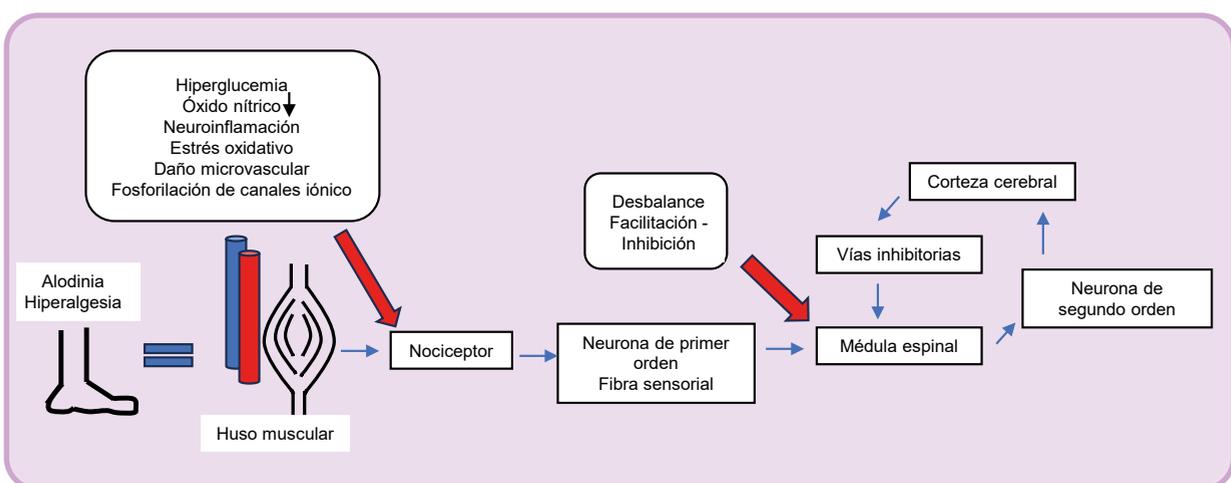


Figura 1. Mecanismos del dolor

Las flechas rojas indican donde actúan los mecanismos previamente descritos en el artículo. Imagen realizada por los autores con la información descrita en las referencias 12-17.

(percepción anormal del dolor). Como fin terapéutico, es necesario conocer que este sistema de vías descendentes involucra neurotransmisores como norepinefrina, serotonina y opioides endógenos^[17].

La dislipidemia es una de las comorbilidades asociadas con ND, y en cuanto a su fisiopatología, actúa de manera sinérgica con el daño por hiperglicemia. Su acción va encaminada de igual manera a una acumulación de productos tóxicos con posterior daño neuronal. La cantidad elevada de triglicéridos conlleva a la producción de ácidos grasos no esterificados. Estos son catabolizados por medio de la β -oxidación en el citosol de las células periféricas del sistema nervioso central a acetil-coa. Como se ha mencionado, éste incrementa la inflamación e ingresa al ciclo del ácido tricarboxílico, depletando el ATP. Los niveles elevados LDL activan receptores para productos de glucosilación avanzada y receptores tipo Toll 4, aumentando señales inflamatorias y estrés oxidativo^[8,16].

CLASIFICACIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

Existen múltiples maneras de clasificar el dolor neuropático y la neuropatía diabética:

Primeramente, la IASP identifica 3 tipos de dolor: nociceptivo, neuropático y nociplástico. El dolor nociceptivo se origina a través de la activación de nociceptores en tejido no neuronal lesionado o en riesgo, mientras que el neuropático es causado por la lesión del sistema nervioso somatosensorial. Por último, el dolor nociplástico no cuenta con evidencia clara de tejido dañado o lesión del sistema nervioso, sin embargo, existe alteración en la nocicepción^[18].

Después de la identificación del tipo de dolor, básica para la selección de tratamientos, el dolor neuropático puede clasificarse basados en la lesión o enfermedad subyacente, de acuerdo al fenotipo clínico, o según su mecanismo central o periférico^[19]. Según la clasificación internacional de enfermedad en su onceava revisión, ICD-11, la ND dolorosa se clasifica como dolor neuropático crónico en su primer nivel diagnóstico, de origen periférico en su segundo nivel y de tipo polineuropatía dolorosa en su tercer nivel^[5].

Sin embargo, solamente el 30 % de las ND tienen dolor, por lo que se requiere una clasificación que agrupe el resto de los fenotipos de presentación. La Asociación Americana de Diabetes establece tres grupos: neuropatía difusa, mononeuropatía, y radiculopatía. Las últimas dos representan las formas de presentación atípicas que involucran nervios craneales de manera aislada. El grupo de neuropatía difusa se subdivide en polineuropatía distal simétrica y neuropatía autonómica. La primera puede ser de fibras pequeñas, grandes o mixtas; y este grupo representa el 75 % de las ND. El segundo se divide en alteraciones autonómicas cardiovasculares (por ejemplo, hipotensión ortostática), gastrointestinales (por ejemplo,

gastroparesia diabética), urogenital (por ejemplo, disfunción eréctil), disfunción sudomotora (por ejemplo, anhidrosis)^[20].

DIAGNÓSTICO

La valoración para la ND debe realizarse a los 5 años de diagnóstico de DM1 y en el momento de diagnóstico de DM2. El diagnóstico se basa en la historia clínica y exploración física del paciente, y además, existen pruebas diagnósticas complementarias. La historia clínica lleva a la identificación del 64 % de las causas, y el 10 % son detectadas por medio de análisis sanguíneos. Las pruebas necesarias para descartar causas secundarias de neuropatía son: biometría hemática, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y renal, hormona estimulante de tiroides y niveles de vitamina B12. En caso de sospecha se pueden solicitar anticuerpos antinucleares (ANAs), anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos (ANCAs), crioglobulinas, virus de inmunodeficiencia humana, pruebas para hepatitis, electroforesis de proteínas, entre otros^[21].

En cuanto a la clínica, la distribución de la sintomatología comienza con los nervios más largos, por lo que se presenta primero en los dedos del pie y progresa de manera proximal. Se considera por lo tanto una distribución clásica en guante y calcetín. Los síntomas pueden dividirse en afección de fibras pequeñas (dolor y temperatura) y grandes (presión y vibración) o en síntomas positivos y negativos. En los síntomas positivos se considera al dolor y las parestesias, mientras que los negativos a la pérdida de sensibilidad y el adormecimiento. El último se considera el síntoma más común. Los pacientes también pueden referir una sensación quemante, punzante y eléctrica. Es necesario prestar atención a síntomas de excitotoxicidad como hiperalgesia y alodinia, así como alteración autonómica, vibración o propiocepción^[21,22].

En la exploración física, se debe realizar una inspección de pies, estado de la piel, evaluación de sensibilidad (monofilamento 10 g Semmes-Weinstein), pulsos arteriales, valoración del dolor, y vibración (diapasón 128 Hz colocado en el dorso de la primera articulación interfalángica o hallux). Además, se puede encontrar el reflejo aquileo reducido o ausente y atrofia de músculos de pies^[17,23].

Las pruebas confirmatorias se utilizan en el ámbito de la investigación o en presentaciones atípicas de la enfermedad. Se pueden dividir en estructurales y funcionales, y no modifican el tratamiento ofrecido ni se correlacionan con la severidad del dolor o sintomatología. Las velocidades de conducción nerviosa y electromiografía son las más accesibles, pero como se ha mencionado tienen una utilidad limitada. Los estudios de conducción nerviosa demuestran disminución de la amplitud del potencial de acción sensitivo, con leve disminución en la velocidad de conducción. La electromiografía puede diferenciar entre una miopatía o neuropatía^[24]. El resto de los estudios se describen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Estudios diagnósticos confirmatorios de neuropatía diabé

Estudios Estructurales y Funcionales	Meta	Descripción
Biopsia de Nervio	Diagnóstico específico de neuropatía periférica	Biopsia por punch de 3mm. Inmuno-tinción de axones para medición de densidad de fibras nerviosas
Microscopía confocal de la córnea	Diagnóstico estructural de fibras pequeñas	Fluorescencia de fibras nerviosas corneales
Prueba sensitiva cuantitativa	Cuantificar y determinar el perfil sensitivo	Método no invasivo con administración de estímulos térmicos y vibratorios
Estudios de conducción nerviosa	Estimulación y valoración de respuesta nerviosa	Prueba electro diagnóstica que valora velocidad y grado de actividad eléctrica.
Electromiografía	Diferenciación de neuropatía y miopatía.	Inserción de electrodo en forma de aguja en el músculo para valorar actividad en reposo y actividad
Potenciales evocados por calor o frío	Valorar función de fibras pequeñas (A δ y C)	Estimulación con pulsos de laser caliente o temperaturas frías sobre la piel para valoración de nocicepción

Fuente: Referencias número 25 y 26.

TRATAMIENTO

Existen 6 asociaciones que brindan recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la neuropatía. La "National Institute for Health and Care Excellence" (NICE) y "European Federation of Neurological Societies" (EFNS) manejan recomendaciones para polineuropatía dolorosa de cualquier causa [27,28]. La "American Diabetes Association" (ADA), "American Association of Clinical Endocrinologists" (AACE), la "American Academy of Neurology" (AAN) y Diabetes Canada (DC) recomiendan específicamente para ND dolorosa (20,29-31). El consenso general es el uso de antidepresivos tricíclicos (ADTC), inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina (ISRSN) y gabapentinoides como primera y segunda línea, ya que su eficacia es similar. El único medicamento en el que las 6 guías clínicas concuerdan para el tratamiento de primera línea para ND es la pregabalina. En cuanto a la "Food and Drug Administration" (FDA), los ATDC se encuentran "off-label". **Tabla 2.**

La meta de tratamiento se considera significativa con una reducción del dolor de un 30 a 50 %. En general, sólo un tercio de los pacientes con ND experimentan reducción del dolor, aunque si se ha demostrado mejoría en la calidad de vida, sueño y actividades sociales [32].

Gabapentinoides

Modulan la transmisión sináptica. Inicialmente se comercializaron como anticonvulsivos. Son miméticos del ácido - γ -aminobutírico (GABA); sin embargo, no se unen al receptor GABA. Estos llevan a cabo su efecto analgésico por su alta afinidad al canal de calcio $\alpha_2\delta$ localizado en las raíces nerviosas del ganglio dorsal. La unión con estos canales reduce el número de vesículas a nivel sináptico,

por lo que existe una menor liberación de neurotransmisores (GABA, glutamato, noradrenalina, sustancia P). Esta clase de fármacos no cuenta con interacciones significativas con otras drogas, ya que no tiene un metabolismo hepático ni interactúa con la actividad del citocromo p450 [32-34].

Gabapentina

Fue el primero de los $\alpha_2\delta$ ligandos aprobados para el tratamiento de los síntomas del dolor neuropático. Este alcanza su concentración máxima a las 3 horas de su toma. Tiene una vida media de 6-8 horas, por lo que comúnmente es administrado 3 veces al día. La dosis inicial es de 100 a 300 mg, 1 a 3 veces por día, mientras que la dosis de mantenimiento es de 1,200 a 3,600 mg divididos en 3 a 4 dosis. Una dosis de 900 mg/día no ha demostrado ser superior al placebo. Los efectos adversos más comunes son: mareo (24 %), somnolencia (23 %) y confusión (8 %). El tratamiento ha demostrado mejoría en la calidad de vida, ánimo y sueño. El número necesario a tratar (NNT) para la reducción del dolor de al menos un 50 % es 5.9 (95 % IC 4.6-8.3) [32,34].

Pregabalina

La pregabalina recibió aprobación aproximadamente 10 años después de la gabapentina para el tratamiento de la ND. El perfil farmacológico es similar al previo, sin embargo, tiene una absorción más rápida, 1 hora después de la toma. Su vida media es de 6 horas, por lo que las dosis se dividen en 2 a 3 tomas. La dosis inicial es de 75 mg cada 12 horas, y tiene dosis de mantenimiento de 150 – 600 mg dividida en 2 a 3 dosis. [32]. En comparación con placebo, la dosis de 300 mg o más, demostró la reducción del dolor, mejoría del sueño, ánimo y ansiedad a 1 semana de inicio de tratamiento. Las dosis subóptimas

Tabla 2. Guías de práctica clínica de tratamiento de neuropatía diabética

Guía	Primera línea	Segunda línea
AACE	Pregabalina Duloxetina Capsaicina	Gabapentina Antidepresivos ADTC
AAN	Amitriptilina Duloxetina Venlafaxina Desvenlafaxina Gabapentina Pregabalina Mirogabalina Oxcarbazepina Lamotrigina Lacosamida Valproato Capsaicina	
ADA	Pregabalina Duloxetina	Gabapentina Amitriptilina
DC	Pregabalina	Gabapentina Valproato Amitriptilina Duloxetina Venlafaxina Tapentadol Oxicodona Tramadol Nitrato aerosol.
EFNS	Duloxetina Gabapentina Pregabalina ADTC Venlafaxina	Opioides Tramadol
NICE	Duloxetina Amitriptilina Pregabalina	Duloxetina+ pregabalina

Fuente: Referencias número 20 y 27-31.

Abreviaciones: AACE: American Society of Clinical Endocrinology (Sociedad Americana de Endocrinología Clínica); AAN: American Academy of Neurology (Academia Americana de Neurología); ADA: American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes); ADTC: Antidepresivos Tricíclicos; DC: Diabetes Canada; EFNS: European Federation of Neurological Societies Task (Grupo de Trabajo de Sociedad Neurológicas de la Federación Europea); NICE: National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención).

(<300 mg/día) han demostrado resultados controversiales contra placebo^[35-36]. Los efectos adversos más comunes son: mareo (7-28 %), somnolencia (6-25 %) y edema periférico (6-16 %). El NNT para pregabalina es de 7.8 (95% IC 5.4 – 14)^[37].

Antidepresivos Tricíclicos

Los ADTC intentan mejorar los mecanismos inhibitorios endógenos. Su acción analgésica no está completamente

dilucidada, pero se conoce que inhibe la recaptura de colina, dopamina en la sinapsis, además de bloquear los canales de sodio. Amitriptilina es la más utilizada, y tiene una vida media de 12.9-36.1 horas. La dosis inicial es de 10-25 mg hasta un máximo de 75 mg diarios. Los efectos adversos son: mareo, boca seca, constipación, retención urinaria, hipotensión ortostática, disfunción sexual y cefalea. El NNT es de 5.1 (95% IC 3.0-4.4)^[38].

Inhibidores de la Recaptura de Serotonina y Noradrenalina

Los ISRSN incluyen a la duloxetina y venlafaxina, siendo la primera la más utilizada. Como su nombre lo indica, la inhibición en la recaptura de serotonina y norepinefrina mejoran la inhibición descendente previamente disminuida a causa de la inflamación y sensibilización central. La duloxetina tiene una absorción de 6 horas, con metabolismo hepático, por lo que no se recomienda su uso en casos de insuficiencia hepática, además no requiere ajuste renal. Las dosis de 60 y 120 mg por día han demostrado ser superiores al placebo. El NNT para 60 mg de duloxetina es: 5.0 (95% IC 4.0-7.0). Por otro lado, 150 y 225 mg / día de venlafaxina son superiores a placebo, mientras que 75 mg se considera como subóptimo para ND (32,39,40).

Terapia Combinada

La terapia combinada de dosis estándares puede ser una opción en pacientes que no responden a la monoterapia; sin embargo, hay que valorar los efectos adversos. En el estudio COMBO-DN, se demostró una reducción de >50 % de dolor en 52.1 % del grupo combinado y 39.3 % de monoterapia alta dosis. Además, hubo una buena tolerancia a la combinación de duloxetina 60 mg y pregabalina 300 mg^[41]. En el ensayo clínico de OPTION DM, se evaluaron las combinaciones de amitriptilina-pregabalina, pregabalina-amitriptilina y duloxetina-pregabalina, donde se inició con monoterapia y en no respondedores se agregó un segundo medicamento, los tres regímenes disminuyeron el dolor de forma significativa y fueron superiores a la monoterapia. Los efectos adversos dependieron de cada tratamiento^[42].

Otros Tratamientos

Opioides

Medicamentos indicados en segunda y tercera línea de tratamiento dependiendo de su afinidad con el receptor μ . Además de su acción analgésica conocida, tiene un efecto adicional en la inhibición de la recaptura de norepinefrina y serotonina. En general se consideran medicamentos con baja eficacia para dolor neuropático y son utilizados en crisis agudas de dolor. El más estudiado es el tramadol y existe evidencia del uso de tapentadol, en ensayos clínicos contra placebo, aún no existen datos contundentes para la recomendación continua de opioides menores o mayores^[43-45]^[37].

Capsaicina

Considerado como de segunda y tercera línea. Su método de aplicación es tópico en crema o parche. La capsaicina desensibiliza al receptor TRPV1, lo que ocasiona un aumento

en el ingreso de sodio y calcio, con consecuente liberación de la sustancia P. Por medio de la depleción, se induce la reducción del estímulo doloroso. La exposición al parche durante 60 minutos disminuye el dolor y el uso de crema lo reduce a partir de la segunda semana. Los efectos adversos cutáneos más frecuentes son: dolor, sensación de quemazón y eritema en el área de aplicación; estos efectos suelen ser transitorios y de intensidad leve a moderada [46,47].

Neuroestimulación eléctrica percutánea

Dada la limitación de los tratamientos médicos para tratar la ND, la estimulación de la médula espinal apareció en 1996 como una alternativa en pacientes no respondedores de dolor neuropático. La técnica consiste en insertar un electrodo en el espacio epidural y luego es conectado a un generador de pulso que produce parestesia, y la intensidad de la corriente eléctrica es modulada. La "FDA" ha aprobado el Medtronic TYRX y el Abbot Proclaim XR en ND. El Medtronic TYRX demostró una reducción del dolor del 59 % a 6 meses a comparación del 7 % en el grupo farmacológico y en un seguimiento a 5 años, tuvo una tasa de éxito del 55 % [48-49]. El Abbot Proclaim XR demostró una mejoría del dolor a los 6 meses en el 79 % a comparación del 5 % en el grupo farmacológico y en un estudio cruzado a 12 meses se observó una respuesta al tratamiento del 62-68 % [50-51]. La limitación principal de la neuroestimulación es el alto costo y su disponibilidad.

El tratamiento farmacológico debe comenzar con la dosis inicial, luego se ajustará semanalmente según la intensidad del dolor y los efectos adversos. En el caso de terapia combinada, la dosis del primer fármaco debe mantenerse durante 4 semanas, y luego se agregará el segundo fármaco con su dosis inicial, titulándola gradualmente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

CONCLUSIÓN

La ND es una complicación común cuyos principales factores de riesgo son padecer diabetes mellitus, la obesidad y la dislipidemia, el manejo estos factores cardiovasculares es un pilar del tratamiento. La fisiopatología abarca al sistema nervioso central y periférico y se han descrito múltiples mecanismos los cuales son: la generación del dolor, desensibilización de receptores, aumento de la inflamación y otros, los cuales desembocan en la neurodegeneración. El diagnóstico se realiza de forma clínica y existen estudios confirmatorios para la enfermedad. El tratamiento está enfocado en el control de la diabetes mellitus y el manejo del dolor; entre los medicamentos para manejo del dolor las guías clínicas recomiendan como primera opción la pregabalina, existen otros tratamientos de segunda línea, la terapia combinada y la neuroestimulación eléctrica percutánea, dependiendo de cada paciente y el juicio del médico. **Figura 2.**

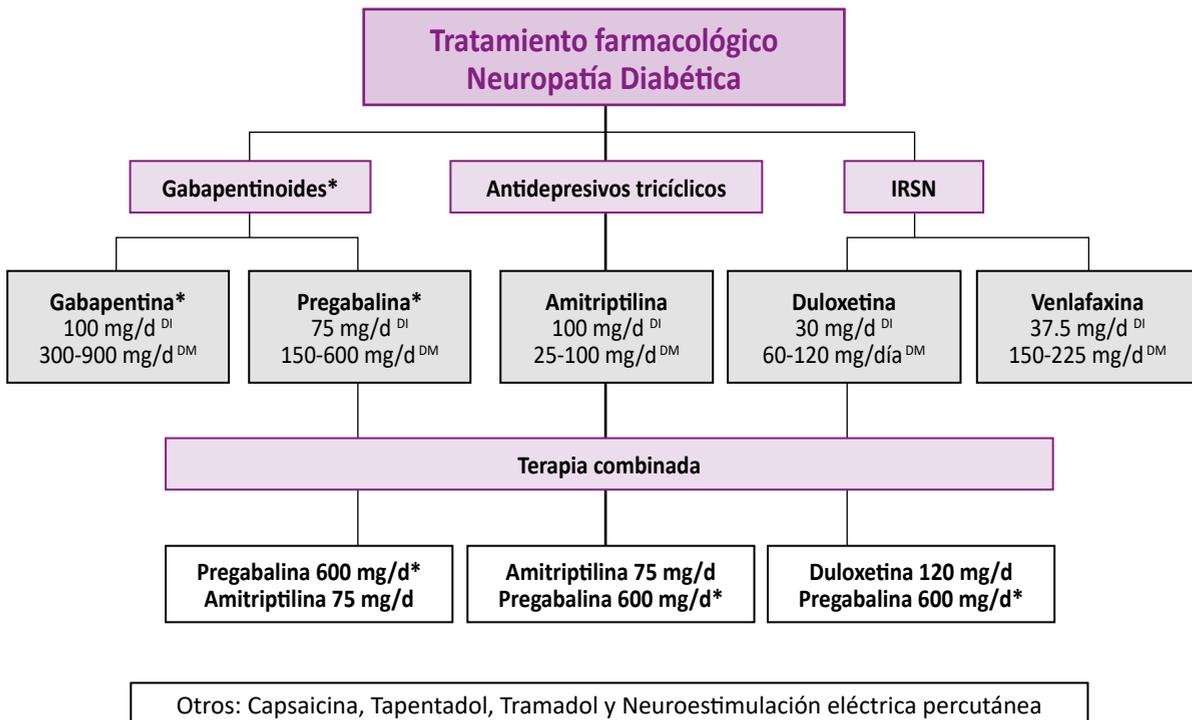


Figura 2. Tratamiento farmacológico de neuropatía diabética.

Abreviaciones: IRSN: Inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina; DI: Dosis inicial; DM: Dosis de mantenimiento; mg/d: miligramos por día. *Requiere ajuste renal.

Contribuciones de autoría: GAJM: Concepción del manuscrito, recolección de información, redacción del artículo original y aprobación final. LEMB: edición del artículo original, recolección de información, visualización y aprobación final. AAE: concepción del manuscrito, revisión crítica y aprobación final.

Fuente de financiamiento: ninguno.

Potenciales conflictos de interés: ninguno.

ORCID

Jiménez-Castillo, Gilberto A, <https://orcid.org/0000-0003-1108-6885>

Martínez-Bravo, Luis E, <https://orcid.org/0000-0002-5282-7443>

Anaya-Escamilla, Antonio, <https://orcid.org/0000-0002-4231-9701>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
- Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther.* 2018;40(6): 828-49. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.04.001
- Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia* 2020;63(5):891-97. doi:10.1007/s00125-020-05085-9
- Sun J, Wang Y, Zhang X, Zhu S, He H. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diab.* 2020;14(5):435-44. doi: 10.1016/j.pcd.2019.12.005
- Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm.* 2020;127(4):589-624. doi:10.1007/s00702-020-02145-7
- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;13(6):CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2
- Pantalone KM, Misra-Hebert AD, Hobbs TM, Wells BJ, Kong SX, Chagin K, et al. Effect of glycemic control on the Diabetes Complications Severity Index score and development of complications in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2018;10(3):192-9. doi:10.1111/1753-0407.12613
- Callaghan BC, Gao L, Li Y, Zhou X, Reynolds E, Banerjee M, et al. Diabetes and obesity are the main metabolic drivers of peripheral neuropathy. *Ann Clin Trans Neurol.* 2018;5(4): 397-405. doi:10.1002/acn3.531
- Grisold A, Callaghan BC, Feldman EL. Mediators of diabetic neuropathy: is hyperglycemia the only culprit? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(2):103-11. doi:10.1097/med.0000000000000320
- Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, Komirishetty P, Kumar A. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Futuristic Strategies Based on These Targets. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014:1-10. doi:10.1155/2014/674987
- Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Invest.* 2011;2(1):18-32. doi:10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x
- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3:17002. doi:10.1038/nrdp.2017.2
- Tsuda M, Koga K, Chen T, Zhuo M. Neuronal and microglial mechanisms for neuropathic pain in the spinal dorsal horn and anterior cingulate cortex. *J Neurochem.* 2017;141(4): 486-98. doi:10.1111/jnc.14001
- van den Broeke EN. Central sensitization and pain hypersensitivity: Some critical considerations. *F1000Res.* 2018; 7:1325. doi:10.12688/f1000research.15956.2
- Chen J, Li L, Chen SR, Chen H, Xie JD, Sirrieh RE, et al. The $\alpha 2\delta$ -1-NMDA Receptor Complex Is Critically Involved in Neuropathic Pain Development and Gabapentin Therapeutic Actions. *Cell Rep.* 2018; 22(9): 2307-21. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.021
- Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett D, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1): 41. doi:10.1038/s41572-019-0092-1
- Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol.* 2017;16(11): 934-44. doi:10.1016/S1474-4422(17)30329-0
- Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rh.* 2019; 33(3):101415. doi: 10.1016/j.berh.2019.04.007
- Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* 2019;160(1): 53-59. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1): 136-54. doi:10.2337/dc16-2042
- Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B. Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(6): 83-90. doi:10.3238/arztebl.2018.083
- Barrell K, Smith AG. Peripheral Neuropathy. *Med Clin North Am.* 2019;103(2):383-97. doi:10.1016/j.mcna.2018.10.006
- Bruschi LKM, Rocha DA, Filho ELG, Barboza NMP, Frisanco PAB, Callegaro RM, et al. Diabetes Mellitus and Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Endocrine Metab Dis.* 2017;7(1): 12-21. doi: 10.4236/ojemd.2017.71002
- Won JC, Park TS. Recent Advances in Diagnostic Strategies for Diabetic Peripheral Neuropathy. *Endocrinol Metab.* 2016; 31(2): 230-238. doi:10.3803/EnM.2016.31.2.230
- Pant I, Jha K, Singh R, Kushwaha S, Chaturvedi S. Peripheral neuropathy and the role of nerve biopsy: A revisit. *Indian J Pathol Microbiol.* 2018; 61(3): 339-44. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_402_17
- Jiang MS, Yuan Y, Gu ZX, Zhuang SL. Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2015; 100(1): 9-14. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306038.
- National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. NICE Clinical Guidelines [Internet]. 22 septiembre 2020 [citado el

- 2 octubre 2023]; 173:[1-37p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552848/>. Acceso gratuito.
28. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113–88. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x
 29. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract*. 2022;28(10):923-1049. doi:10.1016/j.eprac.2022.08.002
 30. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2022;98(1):31-43. doi:10.1212/WNL.000000000013038
 31. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Bril V, Breiner A, Perkins BA, Zochodne D. Neuropathy. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:217–21. doi:10.1016/j.cjcd.2017.10.028
 32. Alam U, Sloan G, Tesfaye S. Treating Pain in Diabetic Neuropathy: Current and Developmental Drugs. *Drugs*. 2020;80(4):363-84. doi:10.1007/s40265-020-01259-2
 33. Ardeleanu V, Toma A, Pafili K, Papanas N, Motofei I, Diaconu CC, et al. Current Pharmacological Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review. *Medicina*. 2020; 56(1):25. doi:10.3390/medicina56010025
 34. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD007938. doi:10.1002/14651858.CD007938.pub4
 35. Raskin P, Huffman C, Toth C, Asmus MJ, Messig M, Sanchez RJ, et al. Pregabalin in Patients With Inadequately Treated Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clin J Pain*. 2014;30(5):379-90. doi:10.1097/AJP.0b013e31829ea1a1
 36. Mu Y, Liu X, Li Q, Chen K, Liu Y, Lv X, et al. Efficacy and safety of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy in a population of Chinese patients: A randomized placebo-controlled trial. *J Diabetes*. 2018;10(3): 256–65. doi:10.1111/1753-0407.12585
 37. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD007076. doi:10.1002/14651858.CD007076.pub3
 38. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD008242. doi:10.1002/14651858.CD008242.pub3
 39. Brunton S, Wang F, Edwards SB, Crucitti AS, Ossanna MJ, Walker DJ, et al. Profile of adverse events with duloxetine treatment: a pooled analysis of placebo-controlled studies. *Drug Saf*. 2010;33(5):393–407. doi:10.2165/11319200-000000000-00000
 40. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD007115. doi:10.1002/14651858.CD007115.pub3
 41. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013;154(12):2616-2625. doi:10.1016/j.pain.2013.05.043
 42. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Julious S, et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet*. 2022;400(10353):680-90. doi:10.1016/S0140-6736(22)01472-6
 43. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50(6):1842-46. doi:10.1212/WNL.50.6.1842
 44. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2302-09. doi:10.2337/dc13-2291
 45. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8): CD006146. doi:10.1002/14651858.CD006146.pub2
 46. Kulkantrakorn K, Lorsuwansiri C, Meesawatson P. 0.025% capsaicin gel for the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *Pain Pract*. 2013;13(6):497–503. doi:10.1111/papr.12013
 47. Goodwin B, Chiplunkar M, Salerno R, Coombs K, Sannoh U, Shah V, et al. Topical capsaicin for the management of painful diabetic neuropathy: a narrative systematic review. *Pain Manag*. 2023. doi:10.2217/pmt-2023-0006
 48. Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, van Dongen RT, et al. Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3016-24. doi:10.2337/dc14-0684
 49. van Beek M, Geurts JW, Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, et al. Severity of Neuropathy Is Associated With Long-term Spinal Cord Stimulation Outcome in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Five-Year Follow-up of a Prospective Two-Center Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(1):32-38. doi:10.2337/dc17-0983
 50. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM et al. Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021; 78(6):687-98. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0538
 51. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM, et al. Durability of High-Frequency 10-kHz Spinal Cord Stimulation for Patients with Painful Diabetic Neuropathy Refractory to Conventional Treatments: 12-Month Results From a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2022;45(1):3-6. doi:10.2337/dc21-1813