

# Polineuropatía diabética dolorosa y opciones terapéuticas

## *Painful diabetic polyneuropathy and therapeutic options*

Diana María Prada Gaviria

### RESUMEN

La polineuropatía diabética dolorosa (PDD) es una complicación frecuente de la diabetes mellitus, con una prevalencia estimada entre 40 a 50% en las personas con neuropatía diabética. Es la causa líder de las neuropatías periféricas con importante compromiso en la calidad de vida. Son varias las hipótesis que intentan explicar la génesis de la neuropatía diabética. Los mecanismos fisiopatológicos del componente doloroso aun se desconocen. En este capítulo se exponen los tratamientos sintomáticos más utilizados, clasificados de acuerdo a ensayos clínicos aleatorios existentes y con su eficacia expresada según el número necesario a tratar (NNT).

**PALABRAS CLAVES.** Neuropatías diabéticas, nervios periféricos, diabetes mellitus (DeCS).

*(Diana María Prada Gaviria. Polineuropatía diabética dolorosa y opciones terapéuticas. Acta Neurol Colomb 2011;27:S66-S71).*

### SUMMARY

Painful diabetic neuropathy is a frequent complication of diabetes mellitus, with an estimated prevalence between 40 - 50% in people with diabetic neuropathy. It is a leading cause of peripheral neuropathies with significant quality of life affectation. The physiopathological mechanisms of the painful component are unknown. The most frequent symptomatic treatments based on randomized controlled trials with their NNT or number necessary to treat, are exposed in this chapter.

**KEY WORDS.** Diabetic neuropathies, peripheral nerves, diabetes mellitus (MeHS).

*(Diana María Prada Gaviria. Painful diabetic polyneuropathy and therapeutic options. Acta Neurol Colomb 2011;27:S66-S71).*

### INTRODUCCIÓN

El dolor causado por lesión o daño del sistema somatosensorial se clasifica como neuropático. Este tipo de dolor se presenta con signos y síntomas que lo diferencian del dolor nociceptivo, por daño de los tejidos, y del dolor mixto, cuando los componentes nociceptivos y neuropáticos se asocian. Se estima que la prevalencia de dolor neuropático en países desarrollados se encuentra entre el 2 y el 3%, con

un porcentaje de pacientes entre el 40- 60 % en los que se dificulta el alivio del dolor (1). La diabetes es una enfermedad sistémica, altamente prevalente, que afecta múltiples órganos, puede producir complicaciones vasculares severas, y es la causa líder de neuropatía periférica. Se estima que la prevalencia de diabetes en los Estados Unidos de Norteamérica es de 7% o 20.8 millones de personas. Se estima que la diabetes afectará a 220 millones de personas en el año

**Recibido:** 14/03/11. **Revisado:** 17/05/11. **Aceptado:** 20/05/11.

Autor: Diana María Prada Gaviria MD. Neuróloga de la Universidad del Rosario. Hospital Central de la Policía Nacional. Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** diana.prada1046@correo.policia.gov.co

---

2010. La neuropatía diabética dolorosa es una de las complicaciones potenciales a largo plazo en 1/5 a una cuarta parte de los pacientes con diabetes (2,3). La polineuropatía diabética dolorosa (PDD) es un tipo de dolor neuropático y se clasifica en el grupo de las polineuropatías generalizadas en la categoría de enfermedades nutricionales o metabólicas (4). La PDD es una causa frecuente de dolor neuropático periférico; es un síndrome clínico diferente a la neuropatía periférica diabética, y genera alteraciones significativas en la calidad de vida.

### PREVALENCIA Y DEFINICIÓN

La prevalencia de la neuropatía diabética es variable por la ausencia de estudios poblacionales grandes, y la falta de consenso en la forma de evaluar la severidad del dolor y en la definición de los criterios diagnósticos (3). La prevalencia de la PDD en pacientes con diabetes se encuentra entre 10 y 20%, y aumenta entre 40 y 50% en los que presentan neuropatía diabética. Se estima que por lo menos 50% de las personas con diabetes en los Estados Unidos de Norteamérica, presentan neuropatía diabética periférica, referida como polineuropatía sensorial, motriz, simétrica y distal. En estos casos ocurre elevación de los umbrales de percepción a estímulos térmicos y de vibración, y en un subgrupo de pacientes con PDD, se presentan parestesias, hiperalgesia y alodinia. El dolor de la PDD es crónico, empeora en las noches, y se localiza más frecuentemente en los pies (5). Para orientar el diagnóstico, se considera que una persona presenta neuropatía periférica si cumple dos de los siguientes tres criterios: dolor, parestesias o adormecimiento, o más 10 en base a una escala análoga visual de 0 a 100 mm; ausencia de reflejos osteotendinosos; alteración en el umbral de percepción de la vibración maleolar con diapasón. Se ha encontrado que las personas con intolerancia a la glucosa presentan neuropatías sintomáticas (6).

### MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Aún se desconocen los mecanismos fisiopatológicos específicos al componente doloroso en la neuropatía diabética. Varios estudios experimentales permiten concluir que la hiperglicemia genera daño celular del sistema nervioso. No es claro aun cuales son las diferencias en el daño de las fibras mielinizadas

y las no mielinizadas en aquellos pacientes que experimentan dolor y los que no. Son varios los mecanismos patogénicos que pueden estar relacionados con el daño del nervio periférico en la neuropatía diabética, como el aumento en la actividad de la vía de los polioles, la glicosilación no enzimática de las proteínas de los nervios, la resistencia a la insulina, la hipoxia del endoneurio, el estrés oxidativo y el daño mitocondrial, la alteración de factores neurotróficos y la activación de la protein cinasa C.

Existen mecanismos generales al dolor neuropático, como la sensibilización central y periférica, que explican porque se perpetúa el dolor en varias patologías, incluida, la PDD. La lesión del nervio periférico produce hiperexcitabilidad y disminución en el umbral de activación de los aferentes nociceptivos primarios, concepto que se conoce como sensibilización periférica. Este mecanismo genera a su vez hiperexcitabilidad en las neuronas del sistema nervioso central con generación de impulsos espontáneos, que en casos de daño sostenido como en la diabetes conlleva a la activación de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) de localización post-sináptica en el asta dorsal de la medula espinal, con liberación de glutamato, neurotransmisor excitatorio; mecanismo que se conoce como sensibilización central. Se genera entonces la potenciación sináptica, por aumento en los potenciales post-sinápticos, fenómeno que se ha encontrado en varios síndromes dolorosos (2, 6-9).

### EVALUACIÓN DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Existen métodos diseñados para evaluar el dolor, como el cuestionario de McGill, aunque no ha sido estudiado específicamente para su utilización en dolor neuropático. El inventario corto de dolor, el cuestionario de dolor neuropático o el inventario de síntomas de dolor neuropático, son herramientas útiles para evaluar los síntomas en la PDD (6).

### TRATAMIENTO

La aproximación inicial en el tratamiento de la neuropatía diabética debe ser un óptimo control de la glicemia, mediante dieta, hipoglicemiantes orales o insulina, de acuerdo a las necesidades de cada individuo, para lograr como objetivo un valor

---

de hemoglobina (A1c) glicosilada menor de 6.5. Existen también tratamientos orientados hacia los mecanismos fisiopatológicos, como el ácido alfa lipóico, un antioxidante que disminuye el estrés oxidativo que genera lesión del nervio periférico. Existe información extensa en la literatura sobre el efecto favorable de los inhibidores de la aldosa reductasa en la progresión de la neuropatía diabética, en modelos experimentales en animales, sin embargo los ensayos clínicos no han demostrado su eficacia en humanos (7).

Se han estudiado varios tratamientos sintomáticos en la PDD, como los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, los anticonvulsivantes, los analgésicos opioides, los antiarrítmicos como la lidocaína, y la capsaicina de uso tópico. En casos en los cuales el dolor es resistente a los medicamentos estándar o hay contraindicaciones, se recomienda el uso de opioides fuertes, como la oxicodona de liberación controlada (8).

Se han estudiado otras terapias coadyuvantes en el manejo sintomático, como la acupuntura, la terapia de relajación, la gimnasia, los TENS (en inglés “transcutaneous nerve electrical stimulation”) o la estimulación muscular externa, desde la aproximación de la terapia física. La terapia TENS puede ser efectiva en el tratamiento sintomático de la PDD, sin embargo se requieren más estudios clínicos aleatorios controlados, y multicéntricos con una muestra de pacientes superior a la de los 3 estudios existentes, para evaluar los efectos a largo plazo de esta terapia en la neuropatía diabética periférica (9-12). Según la evidencia de ensayos clínicos aleatorios controlados, las terapias evaluadas como eficaces en el tratamiento del dolor en PDD, se pueden clasificar como de primera y segunda línea.

Las de primera línea son fármacos con uno o dos estudios clínicos aleatorios con resultados favorables:

- La duloxetina es un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y norepinefrina, aprobado por la FDA para su uso en PDD. Aumenta las concentraciones sinápticas de 5 – hidroxitriptamina y noradrenalina en vías descendentes, con la consecuente inhibición de los impulsos dolorosos. Es un medicamento seguro y bien tolerado, aunque puede producir una modesta elevación en la glicemia en ayunas, y un aumento transi-

torio de las transaminasas. Tres ensayos clínicos encontraron que la duloxetina es eficaz en el alivio del dolor de la PDD a las dosis de 60 y 120 mg al día, con un NNT (numero necesario a tratar) de 5.2 y 4.9 respectivamente, durante 12 semanas de tratamiento, con una reducción del dolor de por lo menos 50% entre 45 a 55% de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento fueron náusea, somnolencia y constipación. El meta – análisis de Quilici et al encontró que la duloxetina demostró eficacia y tolerabilidad comparables a gabapentin y pregabalina en el tratamiento sintomático del dolor en la PDD, en base a los pocos estudios que permitieron una comparación indirecta (3, 13, 14).

- La pregabalina es un modulador del canal de calcio alfa 2 delta, aprobada para PDD por la FDA. Un meta – análisis, con 728 pacientes de 5 centros, 476 tratados con pregabalina, en neuropatía periférica diabética dolorosa encontró que es superior a placebo a dosis entre 300 y 600 mg al día, con un NNT de 5.9 y 4.2 respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes que se presentaron fueron mareo, somnolencia y edema (15).
- Los antidepresivos tricíclicos, han demostrado ser eficaces en el control del dolor de las personas con PDD, en varios estudios aleatorios controlados, con un número necesario a tratar de 2.4 (IC 95% 2.0 – 3.0), el más bajo en comparación con otros tratamientos farmacológicos, sin embargo no es recomendable prescribirlos en personas con enfermedad cardiovascular, por riesgo aumentado de muerte cardíaca súbita; y sus efectos anticolinérgicos, somnolencia, mareo, y aumento de la hipotensión ortostática, limitan su uso en un gran número de pacientes. El número necesario para producir daño (NNH) es de 2.8 para eventos adversos menores y de 19 para eventos mayores. Un estudio encontró que 30% de los pacientes con PDD tratados con antidepresivos tricíclicos presentaron alivio del dolor  $\geq$  50%, otro 30% presentó efectos adversos menores y 5% discontinuaron el tratamiento por eventos adversos mayores. En general la utilización de los antidepresivos tricíclicos está limitada por la alta tasa de eventos adversos y sus múltiples contraindicaciones. Se requieren medicamentos con un efecto analgésico similar al de los antidepresivos

---

tricíclicos, pero un mejor perfil en los eventos adversos; es por esto que la investigación se ha centrado en los antidepresivos duales (12, 14, 16).

- La oxycodona de liberación controlada, es un opioide fuerte y agonista puro de los receptores  $\mu$ , que se utiliza como coadyuvante de los anticonvulsivantes o antidepresivos en el manejo sintomático de la PDD. Dos ensayos clínicos encontraron que la adición de oxycodona, a una dosis promedio de 40 mg al día, alivia el dolor en personas con PDD, que no tenían un adecuado control del dolor con antidepresivos y anticonvulsivantes, con un NNT de 2.6. Se presentaron eventos adversos característicos de los opioides. La oxycodona debe considerarse en PDD cuando existe pobre control analgésico con otros tratamientos estándar. Los candidatos deben seleccionarse adecuadamente y monitorizarse estrechamente, con una titulación adecuada y manejo de los efectos adversos (16-18).

Los tratamientos de segunda línea que se especifican a continuación, muestran evidencia favorable a partir de un solo estudio clínico aleatorio en neuropatía diabética dolorosa o en estudios de polineuropatías dolorosas:

- El gabapentin es un modulador del canal de calcio alfa 2 delta (ligando  $\alpha 2 - \delta$ ) que ha demostrado ser eficaz en el alivio del dolor en la PDD, a dosis entre 1800 y 3600 mg al día, con un NNT de 4.0 a la dosis mas alta, y con un perfil de seguridad, en efectos adversos superior a los antidepresivos tricíclicos. Los efectos adversos mas frecuentes fueron somnolencia y mareo (19, 20).
- La venlafaxina, es un inhibidor dual que demostró ser eficaz en un ensayo clínico de 244 personas con diabetes, las cuales recibieron 75 mg al día y entre 150 – 225 mg al día, durante 6 semanas, con alivio significativo del dolor únicamente en el grupo con la dosis más alta. Pueden presentarse alteraciones electrocardiográficas durante el tratamiento, por lo que debe ser utilizada con precaución en pacientes con diabetes y enfermedad cardíaca. Los efectos adversos más frecuentes incluyen hipertensión, náuseas y somnolencia (14).
- El tramadol es un medicamento que actúa directamente en los receptores opioides y en vías monoaminérgicas de forma indirecta, con disminución de la hiperexcitabilidad central. Es un tratamiento

alternativo a los opiodes fuertes en dolor neuropático, con efectos de tolerancia y dependencia a largo plazo, aunque baja probabilidad de abuso. Harati et al 1998, encontraron en un estudio multicéntrico de 131 pacientes con diabetes y PDD, que el 44% de las personas manifestaron alivio comparado con el 12% del placebo, con una dosis promedio de 210 mg al día y un NNT de 3.1 (16, 21).

- La carbamazepina es un anticonvulsivante aprobado por la FDA en el manejo del dolor neuropático, pero no específicamente en PDD. Se realizo un estudio clínico con carbamazepina en neuropatía diabética, con dosis entre 200 y 600 mg al día, con un NNT de 2.3, aunque con pobre calidad de los datos. Los efectos adversos mas frecuentes fueron somnolencia, mareo, constipación, náuseas y ataxia (8, 12).

Los medicamentos de uso tópico son otra alternativa terapéutica. Están indicados de acuerdo a las características clínicas de cada individuo, según su mecanismo de acción y en casos en los cuales se inicia el tratamiento tempranamente:

- La capsaicina (0.075%), trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamida, es un alcaloide, que se encuentra en el ají rojo; depleta la sustancia P en las terminales nerviosas (nociceptores polimodales), disminuye la extravasación de plasma neurogénico, y por ende las respuestas de dolor mediadas químicamente. Puede empeorar los síntomas dolorosos las primeras 2 a 4 semanas. Se ha demostrado en varios estudios que reduce el dolor neuropático si se aplica 3 a 4 veces al día. El NNT de la capsaicina en varias condiciones neuropáticas es de 5.7, y de 8.1 en la PDD (14, 16).
- La lidocaína en parche al 5%, o lidocaína tópica, bloquea los canales de sodio, y ha demostrado ser eficaz en el alivio del dolor neuropático localizado. Una revisión sistemática tipo “network” de la literatura comparó el parche de lidocaína al 5% con otros tratamientos y placebo. No fue posible realizar comparaciones directas del parche de lidocaína con otros tratamientos, excepto con el estudio de Baron, además se utilizaron diferentes escalas de evaluación del dolor, no se reportaron datos y medidas, y la muestra era pequeña en la mayoría de los estudios. El estudio de Baron 2009 comparó el parche de lidocaína al 5% con pregabalina, en

---

pacientes con PDD y neuralgia post herpética. En personas con PDD se permitió el uso de hasta 4 parches de lidocaína, con un promedio de 2,8 parches por paciente. La dosis de pregabalina se tituló desde 150 mg la primera semana, hasta 300 mg la segunda semana, y si la puntuación en la escala numérica de dolor era superior a 4, la dosis se incrementó a 600 mg al día. Los resultados en calidad de vida, medidos por la escala EQ5D, de los pacientes con PDD favorecieron al parche de lidocaína al compararlo con pregabalina (0.07 [IC95% 0.01 a 0.13]). No se encontraron diferencias significativas entre los dos tratamientos al evaluar una reducción de por lo menos 2 puntos o un valor absoluto de 4 o menos en la escala de puntuación numérica de dolor (NRS-3) después de 4 semanas de tratamiento. Los eventos adversos y la finalización del tratamiento fueron más frecuentes en el grupo de pregabalina (mareo, vértigo, somnolencia) al compararlo con el parche de lidocaína (irritación en el sitio de colocación del parche y cefalea) (1).

La decisión de utilizar múltiples tratamientos debe tomarse de acuerdo al perfil de eventos adversos de los fármacos y en base a los mecanismos de acción de cada medicamento, y según las necesidades de los pacientes (5, 6).

Existen otros tratamientos como el ácido alfa lipóico, un medicamento antioxidante, que ha demostrado disminuir el estrés oxidativo mediado por radicales libres, que genera alteraciones neurovasculares, como hipoxia del endoneurio y la consecuente disfunción del nervio, en modelos experimentales. Un meta – análisis de 4 ensayos clínicos demostró que es eficaz en el alivio de los síntomas dolorosos de la PDD, a la dosis de 600 mg al día por 3 semanas suministrado por vía intravenosa. Otro estudio encontró que el ácido alfa lipóico a la dosis de 600 mg por vía oral durante 5 semanas, mejoró los síntomas neuropáticos, aunque se requieren más estudios para confirmar estos resultados. Una revisión sistemática de la literatura, que incluyó cinco ensayos clínicos y un meta - análisis, sobre el ácido alfa lipóico en la PDD, encontró que cuando se suministra por vía intravenosa a la dosis de 600 mg al día, se presenta un alivio significativo del dolor, con un grado de recomendación A. Con los ensayos clínicos existentes actualmente, los efectos

clínicos en cuanto a mejoría no son claros cuando el medicamento se administra por vía oral a la dosis de 600 mg al día durante 3 a 5 semanas (14, 16, 22).

## CONCLUSIONES

La polineuropatía dolorosa es una complicación frecuente que requiere una intervención oportuna y eficaz, especialmente por los efectos devastadores que produce en la calidad de vida de las personas afectadas con diabetes. Son múltiples las intervenciones terapéuticas en el manejo sintomático de la polineuropatía diabética dolorosa. Es importante seleccionar la opción farmacológica mas adecuada para cada individuo de acuerdo a los mecanismos de acción de los medicamentos, su perfil de seguridad y contraindicaciones. Actualmente la terapia génica para la neuropatía en humanos se encuentra progresando hacia la aplicabilidad clínica, y nuevos fármacos prometen ser eficaces en el manejo de esta patología complejamente dolorosa.

## REFERENCIAS

1. **WOLF R, BALA M, WESTWOOD M, KESSELS A, KLEIFNEN F.** 5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a systematic review. *SWISS MED WKLY* 2010; 140(21 – 22): 297 – 306. [www.smw.ch](http://www.smw.ch)
2. **HABIB AA, BRANNAGAN TH.** Therapeutic Strategies for Diabetic Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 92 – 100.
3. **HALL JA, WANG F, MYERS T, UTTERBACK BG, CRUCITTI A, ACHARYA N.** Safety and tolerability of duloxetine in the acute management of diabetic peripheral neuropathic pain: analysis of pooled data from three placebo – controlled clinical trials. *Expert Opin. Drug Saf.* 2010; 9: 525 – 537.
4. **BARON R, BINDER A, WASNER G.** Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurology* 2010; 9: 807-819.
5. **OBROSOVA I.** Diabetic Painful and Insensate Neuropathy: Pathogenesis and Potential Treatments. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics* 2009; 6: 638 – 647.
6. **VEVES A, BACKONJA M, MALIK R.** Painful Diabetic Neuropathy: Epidemiology, Natural History Early Diagnosis, and Treatment Options. *Pain Medicine* 2008; 9: 660 – 674.
7. **PRADA – GAVIRIA DM, MORENO C.** Fisiopatología de la neuropatía diabética dolorosa. En:

---

Moreno C, Hincapié M, eds. Dolor 2002. Bogotá: Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor; 2002: 29 - 44.

8. PRADA – GAVIRIA DM. Anticonvulsivantes en dolor neuropático. *Acta Neurológica Colombiana* 2003; 19: 209 – 213.

9. MATA M, CHATTOPADHYAY M, FINK DJ. Gene Therapy for the Treatment of Diabetic Neuropathy. *Curr Diab Rep.* 2008; 8: 431 – 436.

10. JIN DM, XU Y, GENG DF, YAN TB. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: A meta – analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010; 89: 10 – 15.

11. PIEBER K, HERCEG M, PATERNOSTRO – SLUGA T. Electrotherapy for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A review. *J Rehabil Med* 2010; 42: 289 – 295.

12. ZIEGLER D. Management of Painful Diabetic Neuropathy: What is New or in the Pipeline for 2007? *Current Diabetes Reports* 2007; 7: 409 – 415.

13. QUILICI S, CHANCELLOR J, LOTHGREN M, SIMON D, SAID G, LE TK, GARCIA-CEBRIAN A, MONZ B. Meta – analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurology* 2009; 9: 1 – 14.

14. TESFAYE S. Advances in the management of diabetic peripheral neuropathy. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2009; 3: 136 – 143.

15. HURLEY RW, LESLEY MR, ADAMS MCB, BRUMMET CM, WU CL. Pregabalin as a treatment

for painful diabetic peripheral neuropathy: A Meta – Analysis. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2008; 33: 389 – 394.

16. ZIEGLER D. Painful Diabetic Neuropathy. Advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl 2): S414 – S419.

17. WATSON CP, MOULIN D, WATT-WATSON J, GORDON A, EISENHOFER J. Controlled – release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71 – 78.

18. GIMBEL JS, RICHARDS P, PORTENOY RK. Controlled – release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 927 – 934.

19. TAVAKOLI M, MALIK RA. Management of painful diabetic neuropathy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008; 9: 2969 – 2978.

20. LINDSAY T, RODGERS BC, SAVATH V, HETTINGER K. Treating Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *American Family Physician* 2010; 82: 151 – 158.

21. 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: 1842 – 1846.

22. MIJNHOUT GS, ALKHALAF A, KLEEFSTRAN, BILO HJG. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? *The Journal of Medicine* 2010; 68: 158 – 162.