



Tratamiento farmacológico en la neuropatía diabética. ¿Fantasía o realidad?

Pharmacological treatment in diabetic neuropathy. Fantasy or reality?

Enrique Juan Díaz Greene,^{*,†} Roxana Sánchez Arreguín,^{*,§} Violeta Santibañez Silva^{*,§}

Citar como: Díaz GEJ, Sánchez AR, Santibañez SV. Tratamiento farmacológico en la neuropatía diabética. ¿Fantasía o realidad? Acta Med GA. 2024; 22 (4): 290-295. <https://dx.doi.org/10.35366/117518>

Resumen

La neuropatía diabética es la complicación neurológica más común en pacientes con diabetes, se calcula que 16% de los diabéticos presentan esta patología. De todas las neuropatías en el paciente diabético, 75% corresponden a la categoría de *distal symmetric polyneuropathy* o DSPN; la neuropatía periférica puede referirse a cualquier trastorno del sistema nervioso periférico, incluidas radiculopatías y mononeuropatías. Dentro de la clínica, uno de los principales síntomas es el dolor, éste es referido como quemante o apuñalante, se puede llegar a resolver o puede empeorar hasta llevar al paciente a tener dificultad para caminar. Es importante resaltar que el método número uno para el manejo de la neuropatía es la prevención, buscando el control de la glucosa y las modificaciones en el estilo de vida. De acuerdo con la evidencia, dentro del tratamiento farmacológico se recomienda como primera línea el uso de duloxetina, seguido de la pregabalina como segunda línea y el tapentadol como tercera línea.

Palabras clave: diabetes, hiperglucemia, dolor crónico.

Abstract

Diabetic neuropathy is the most common neurological complication in patients with diabetes; it is estimated that 16% of people with diabetes present this condition. Of all neuropathies in diabetic patients, 75% fall under the category of "distal symmetric polyneuropathy" or DSPN; peripheral neuropathy can encompass any disorder of the peripheral nervous system, including radiculopathies and mononeuropathies. Among the clinical manifestations, one of the primary symptoms is pain, described as burning or stabbing, which can either improve or worsen, leading to walking difficulties. It is important to emphasize that prevention is the number one method for managing neuropathy, focusing on glucose control and lifestyle modifications. According to evidence, duloxetine is recommended as the first-line pharmacological treatment, followed by pregabalin as the second line, and tapentadol as the third line.

Keywords: diabetes, hyperglycemia, chronic pain.

INTRODUCCIÓN

La neuropatía diabética es la complicación neurológica más común en pacientes con diabetes, se calcula que 16% de los diabéticos presentan esta patología. De todas las neuropatías en el paciente diabético, 75% corresponden a la categoría de *distal symmetric polyneuropathy* o DSPN (Tabla 1).¹⁻³ Los axones de neuronas sensitivas de la raíz dorsal reciben señales de la piel y articulaciones; son 20,000 veces más largos que sus cuerpos celulares y la

mayoría de estos axones no están mielinizados, por lo que son más susceptibles a sufrir daños en comparación con los axones motores que envían señales a los músculos.⁴ Esta patología se diagnostica por método de exclusión, ya que existen diversas causas de neuropatía no diabética que se pueden generar en pacientes diabéticos.⁵

Es necesario establecer los términos polineuropatía y neuropatía periférica. La polineuropatía es un proceso homogéneo que abarca la afección de diversos nervios periféricos, principalmente los nervios distales. Por otra

* Hospital Angeles Pedregal. Ciudad de México.

† Profesor titular del Curso de Medicina Interna.

§ Médico pasante de Servicio Social.

Correspondencia:

Roxana Sánchez Arreguín

Correo electrónico: rox190397@hotmail.com



Aceptado: 08-02-2024.

parte, la neuropatía periférica puede referirse a cualquier trastorno del sistema nervioso periférico, incluidas radiculopatías y mononeuropatías.⁶

CLASIFICACIÓN

Es de reciente conocimiento que la DSPN, en especial el subtipo de neuropatía dolorosa de fibras pequeñas, se presenta en 10-30% de los pacientes con intolerancia a la glucosa, también conocido como prediabetes, o con síndrome metabólico.⁵ De los factores de riesgo más importantes para la generación de neuropatía diabética, se contempla la duración y severidad de la hiperglucemia, así como ciertas comorbilidades, por ejemplo, síndrome metabólico.⁴

Hay un involucro de los sistemas nerviosos autonómico y periférico, que conlleva una pérdida gradual de la integridad de las fibras nerviosas, que generan síntomas que inician de manera distal y simétrica en extremidades inferiores. Como hay pérdida de la sensibilidad, aumenta el riesgo de formación de úlceras y amputaciones.^{1,4} Para pacientes con neuropatía y/o angiopatía diabética, el aumento de la presión plantar y factores sistémicos como alteración de la cicatrización celular de heridas conlleva lesiones en el pie de forma crónica, lo cual puede generar una mayor complicación, como pie diabético.⁷

Dentro de la clínica, uno de los principales síntomas es el dolor, que es referido como quemante o apuñalante, éste se puede llegar a resolver o puede empeorar hasta llevar al paciente a tener dificultad para caminar.¹ Los pacientes diabéticos son más propensos a padecer problemas del sueño y desorden del estado de ánimo, lo que puede influenciar en la percepción del dolor.²

FISIOPATOLOGÍA

Dentro de la clasificación, la afección a las fibras pequeñas es más común por su vulnerabilidad desde estadios tempranos de la enfermedad. A pesar de que la fisiopatología completa aún es desconocida, se han establecido diferentes modelos para explicar sus mecanismos de manera más completa y encontrar nuevas estrategias terapéuticas.⁸

Es importante mencionar ciertos procesos metabólicos que se ven alterados y propician el desarrollo de la neuropatía, como la acumulación de metabolitos tóxicos en los estados hiperglucémico, en el cual la glucosa se acumula en células nerviosas, lo que genera la formación de sorbitol, el cual se asocia a daño celular.⁹ Otro mecanismo estudiado dentro de la fisiopatología es la presencia de polimorfismos en el gen AKR1B1, que producen un aumento de riesgo para la neuropatía diabética. La vía metabólica más estudiada es la del sorbitol, ya que se ha observado que este aminoácido se encuentra elevado en diabéticos, lo que ocasiona la acumulación de desoxiesfingolípidos, los cuales generan disminución del crecimiento axonal (Figura 1).⁹

Inflamación

Se ha demostrado en diferentes estudios que hay una respuesta inflamatoria aumentada con infiltración leve y proliferación de macrófagos y células T, así como concentraciones elevadas de citoquinas solubles en el nervio ciático, siendo la afectación principalmente en las fibras nerviosas intraepidérmicas pequeñas. Todo este proceso se ve igualmente asociado con la pérdida de la mielinización de las fibras y daño axonal. En un estudio clínico prospec-

Tabla 1: Clasificación de los diferentes tipos de neuropatía en el paciente diabético.

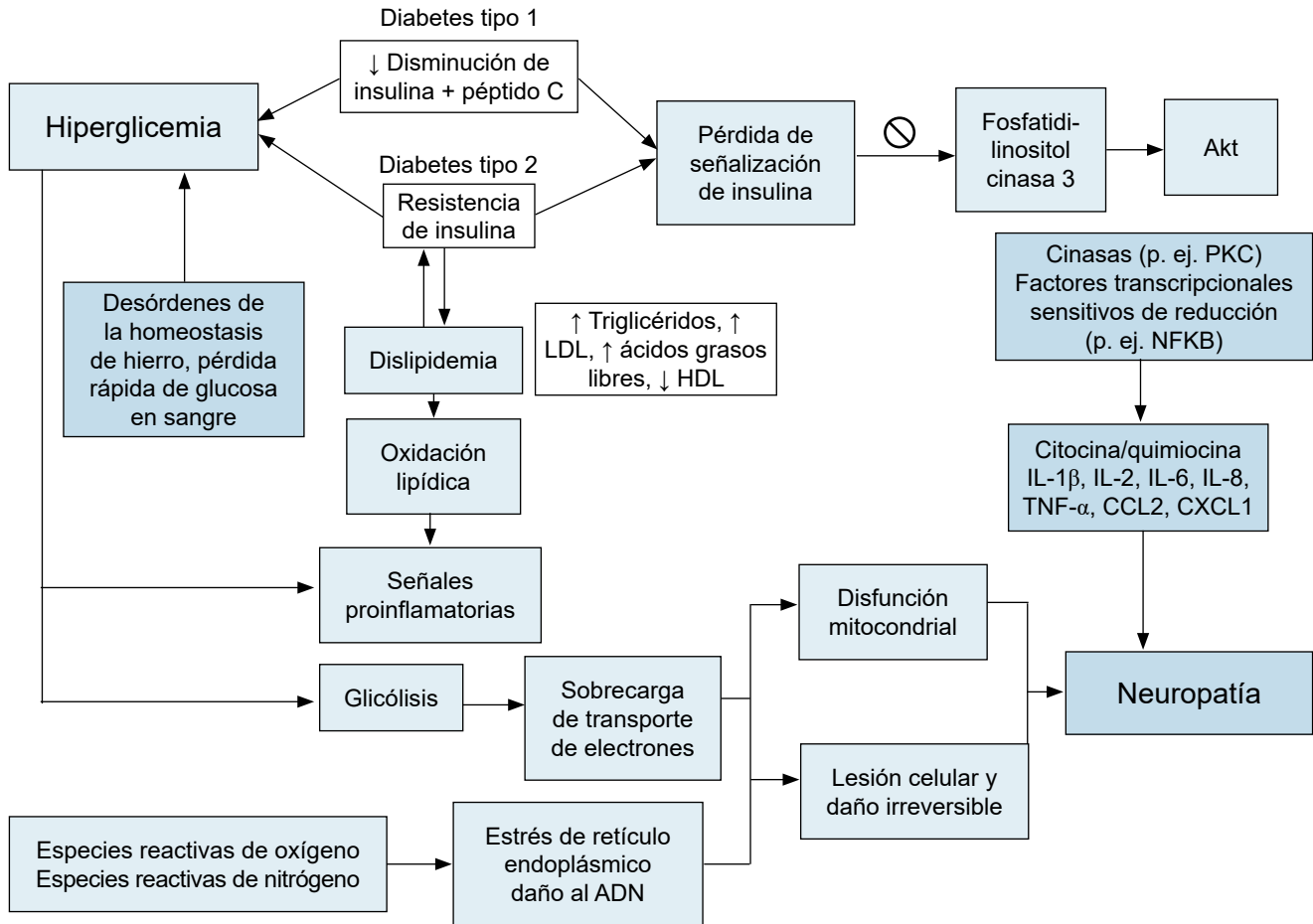
Neuropatía difusa	DSPN	Neuropatía principalmente de fibras pequeñas Neuropatía principalmente de fibras grandes Mixta (más común)	
	Autonómica	Cardiovascular Gastrointestinal	Taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, muerte súbita Gastroparesia diabética, enteropatía diabética, hipomotilidad colónica
		Urogenital Disfunción sudomotora Inconsciencia de hipoglucemia Función anormal de la pupila	Cistopatía diabética, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina Hipohidrosis distal/anhidrosis, sudoración gustativa
Mononeuropatía	Nervio craneal o periférico aislado Mononeuritis múltiple		
Radiculopatías	Neuropatía radiculoplexa Radiculopatía torácica		

DSPN = *distal symmetric polyneuropathy*. Adaptada de: Pop-Busui R et al.⁵

Figura 1: Fisiopatología de neuropatía diabética.^{8,10}

Adaptada de: Baum P, et al.⁸ y Gupta M, et al.¹⁰

Akt = proteína cinasa de serina/treonina; PKC = proteína cinasa C; NFκB = factor nuclear Kappa β; IL-1β = interleucina 1β; IL-2 = interleucina 2; IL-6 = interleucina 6; IL-8 = interleucina 8; TNF-α = factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor*); CCL2 = ligando de quimiocina que atrae monocitos (*motif chemokine ligand 2*); CXCL1 = ligando de quimiocina C-X-C (*C-X-C motif chemokine ligand 1*); LDL = lipoproteína de baja densidad (*Low-density lipoprotein*); HDL = lipoproteína de alta densidad (*High-density lipoprotein*).



tivo realizado por Herder y colaborador, se encontró una elevación de los biomarcadores de inflamación que daban inicio y progresión a la neuropatía, así como un aumento de genes inflamatorios en los macrófagos del ganglio de la raíz dorsal, lo que contribuye en la hipersensibilidad al dolor.⁸

Estos procesos inflamatorios resultan de la formación de productos finales de glicación avanzada y la disfunción mitocondrial, lo que conlleva estrés oxidativo y daño al ADN con necrosis celular o inflamación por citocinas como TNF-α e IL-6.⁹

Papel neuropatogénico del hierro

Diferentes estudios han propuesto que niveles elevados de ferritina sérica y bajos niveles de transferrina se asocian

con mayor riesgo de diabetes tipo 2. Se ha propuesto que una deficiencia de hierro se relaciona con la patogénesis de neuropatías periféricas; no obstante, el exceso de hierro ejerce efectos tóxicos y se involucra en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas. Un estudio experimental demostró que una dieta baja en hierro tiene un fuerte efecto en el desarrollo de neuropatía diabética, así como una reducción de las velocidades de conducción sensorial en el nervio ciático.⁸

TRATAMIENTO

Es importante resaltar que el método número uno para el manejo de la neuropatía es la prevención, buscando el control de la glucosa y las modificaciones en el estilo

de vida.⁵ Un estudio realizado en Utah menciona una regeneración de fibras nerviosas con un régimen alimenticio bajo en calorías y grasas junto con ejercicio aeróbico y de resistencia. Para el manejo del dolor, considerar pregabalina o duloxetina como tratamiento inicial, en el caso de síntomas como entumecimiento se recomienda el uso de terapia física en lugar de analgésicos.^{1,5} De acuerdo con la evidencia, se recomienda como primera línea de tratamiento el uso de duloxetina, seguido de la pregabalina como segunda línea y el tapentadol como tercera línea.

A pesar de la eficacia de los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) y la venlafaxina, aún no han sido aprobados por la FDA. Otra opción es la capsaicina tópica, pero generalmente no se tolera bien.^{1,2,5,10} Por último, el uso de opioides también es una opción terapéutica, sin embargo, no se recomiendan de primera línea por el alto riesgo de adicción.^{2,5} Otros medicamentos como nabilona y ginkgo biloba también podrían funcionar sobre el dolor. La amitriptilina es el medicamento más comúnmente usado en la terapia intratecal, a pesar de sus diversos efectos adversos. En cuanto a la pregabalina, tiene mejor efecto si se junta con N-acetilcisteína.^{2,10}

La Guía Norteamericana de Neurología estudió los gabapentinoides, inhibidores de la recaptura de serotonina, antidepresivos tricíclicos, bloqueadores del canal de calcio y los agentes de doble mecanismo opioide/inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina, de los cuales resaltan que tienen poco beneficio sobre el dolor a diferencia del uso de placebo.²

1. Ácido α -lipóico

- a. El ensayo ALADIN II, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, demostró que el uso de ácido α -lipóico genera una mejora en la puntuación del deterioro de la neuropatía (NIS).¹¹
- b. En el metaanálisis de Ziegler D y colegas, se evaluaron los ensayos clínicos ALADIN I, ALADIN II, SYDNEY y NATHAN I, en el que se observó una mejoría en la puntuación total de síntomas con el uso de ácido α -lipóico.¹²

2. Gabapentina

- a. En un estudio realizado por Andrew Moore y su equipo, que buscaba valorar el uso de gabapentina en 5,914 pacientes, se observó que el uso de 1,200 mg/día generó una reducción del dolor en 50% comparado con el placebo.¹³

3. Pregabalina

- a. Es el medicamento más estudiado para DSPN, con una mejora en el dolor de 30-50%.⁵ En el metaanálisis de Snedecor S y colaboradores de 58 pacientes, se demostró que el uso de 300 mg/día es una tera-

pia efectiva para la mejoría de los pacientes en la escala analógica visual de 100 puntos.¹² El uso de pregabalina ha demostrado una buena tolerancia y reducción de 50% del dolor comparado con placebo, convirtiéndolo en un tratamiento de segunda línea factible.¹⁴

4. Duloxetina

- a. En un metaanálisis comparativo entre el uso de duloxetina y placebo, se demostró que dosis de 60-120 mg/día reduce la intensidad del dolor.¹² En la actualidad, es considerado tratamiento de primera línea al demostrar mejoría del dolor a largo plazo y de la calidad de vida en general.¹⁴

5. Amitriptilina

- a. En el metaanálisis de Snedecor S y colegas, el uso de amitriptilina no demostró efectividad en la reducción del dolor.¹² La dosis recomendada para el tratamiento de la neuropatía es de 25-150 mg, sin embargo, se debe dar un seguimiento cuidadoso, especialmente en adultos mayores.¹⁴

6. Tapentadol

- a. En un estudio, cuyo objetivo era valorar la efectividad de tapentadol contra el uso de placebo, se administraron dosis de 100-250 mg de tapentadol dos veces al día, observando una reducción en la intensidad del dolor en el grupo tratado con tapentadol, comparado con el placebo.¹³ En la actualidad, es considerado tratamiento de tercera línea, al demostrar reducción en la intensidad del dolor comparado con placebo.¹⁴

7. Capsaicina

- a. Es un analgésico tópico que ha demostrado reducción en la intensidad del dolor neuropático, diversos estudios han demostrado no inferioridad de la capsaicina al 8% comparado con pregabalina y duloxetina con mayor tolerancia a efectos adversos.¹⁴

8. Vitamina D

- a. En un ensayo prospectivo aleatorizado, en el que se analizaron 67 pacientes con diabetes tipo 2 con la intención de evaluar el efecto de dosis altas (grupo I con 5,000 UI a la semana) y bajas (grupo II con 40,000 UI a la semana) de vitamina D en la microcirculación y en las escalas de neuropatía, se observó que en el grupo II, posterior a 24 semanas de tratamiento, hubo disminución en la intensidad del dolor evaluada por escala visual análoga (EVA). Sin embargo, se concluyó en el ensayo que el efecto de la vitamina D se debe mayormente a la mejora de parámetros metabólicos en los pacientes y no una acción directa de este fármaco (*Tabla 2*).¹⁵

Tabla 2: Principales fármacos empleados en el manejo de la neuropatía diabética.

Grupo	Medicamento	Mecanismo de acción	Dosis	Recomendaciones	Reacciones adversas
Anticonvulsivantes	Pregabalina	Inhibe el voltaje del ligando de la subunidad alfa 2-delta del canal de calcio	Inicial 50 mg/día Rango de 300 mg/día	Reducción de la intensidad del dolor neuropático. Segunda línea de tratamiento	Mareo, somnolencia, visión borrosa, vértigo, insomnio
	Gabapentina	Inhibe el voltaje del ligando de la subunidad alfa 2-delta del canal de calcio	Inicial 300 mg/día Rango de 1,800-3,600 mg/día	Reducción de la intensidad del dolor neuropático	Ataxia, nistagmo, amnesia, depresión, mareo
Antidepresivos (ISRSN)	Duloxetina	Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina	Inicial 60 mg/día Rango de 120 mg/día	Reducción de la intensidad del dolor neuropático. Primera línea de tratamiento	Trastorno depresivo mayor, náusea, sequedad de boca
	Venlafaxina	Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina	Inicial 75 mg/día Rango de 75-225 mg/día	Sin evidencia de efectividad	Náusea, cefalea, insomnio, somnolencia, vértigo, sequedad de boca
	Amitriptilina	Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina	Inicial 10-25 mg/día Rango de 100 mg/día	Sin efectividad en la reducción de dolor	Fatiga, somnolencia, mareo, sequedad bucal, taquicardia
Opioides	Tapentadol	Agonista del receptor opioide μ e inhibidor de la recaptura de norepinefrina	Inicial 100 mg/día Rango de 100-250 mg/día	Reducción de la intensidad del dolor neuropático. Tercera línea de tratamiento	Náusea, vértigo, vómito, somnolencia, cefalea
	Tramadol	Agonista puro no selectivo de receptores opioides μ , delta y kappa	Inicial 200 mg/día Rango de 400 mg/día	Sin evidencia de efectividad	Mareo, náuseas, cefalea, vómito, diaforesis
Tópicos	Capsaicina	Agonista de TRPV1	1-4 aplicaciones de parche al 8% por 30 minutos	Reducción de intensidad de dolor neuropático	Sensación de quemazón o ardor cutáneo en zona de aplicación

TRPV1 = receptor de potencial transitorio, un canal catiónico capaz de activarse por calor, pH ácido, voltaje y por diferentes sustancias químicas. Adaptada de: Chang MC y Yang S³ y Gupta M, et al.¹⁰

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

1. Neuromodulación: dispositivos implantables y no implantables que liberan agentes eléctricos, químicos o de otro tipo que tienen el objetivo de suprimir la actividad del sistema nervioso. Hay tres tipos de neuromodulación: estimulación nerviosa eléctrica transcutánea,

terapia de dolor intratecal y estimulación de médula espinal.

- a. Dentro de la estimulación de médula espinal, se divide en convencional, explosiva y delta frecuencia.
2. Estimulación del ganglio de la raíz dorsal (GRD).
3. Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea: terapia no invasiva, no costosa y fácil de utilizar. Se conforma

de adhesivos con electrodos que liberan estimulación eléctrica de tipos de frecuencia, alta (< 50 Hz) y baja (< 10 Hz) o más.

4. Terapia de dolor intratecal: muestra mejoría en la habilidad de caminar.⁵

CONCLUSIONES

Se recomienda explicar a los pacientes que el uso de terapia en neuropatía diabética tiene el fin de reducir las molestias y el dolor, pero no necesariamente quitarlo. Hoy en día, el manejo terapéutico de la neuropatía diabética debe personalizarse de acuerdo al grado y tipo de molestias que presente el paciente, sin poder establecer un abordaje terapéutico único. Se recomienda como fármaco de primera línea el uso de duloxetina debido a su efectividad y tolerabilidad, continuado por la pregabalina como segunda línea y el tapentadol como tercera línea de tratamiento, debido al alto riesgo de adicción de los opioides. Es importante contemplar las nuevas opciones no farmacológicas para el tratamiento de la neuropatía como complemento al manejo inicial y dar énfasis a las modificaciones del estilo de vida.

Si bien iniciamos con la pregunta “¿fantasía o realidad?”, se puede concluir que el tratamiento de la neuropatía diabética sigue siendo una fantasía debido a las diversas consideraciones que se involucran para la decisión terapéutica, desde individualizar cada caso y aún no tener claras evidencias de una mejoría con el inicio de los distintos fármacos. Tras la realización de esta revisión podemos mencionar que no existe en la actualidad una recomendación completamente fundamentada de cómo iniciar el abordaje terapéutico de los pacientes, recordando que, si bien los fármacos indicados ayudan con la mejoría de los síntomas, no hay tratamiento para detener la progresión de la enfermedad y nos debemos fundamentar en las medidas de control metabólico para retrasar el desarrollo de la neuropatía.

Finalmente, si bien el uso de duloxetina como fármaco de primera línea es la recomendación actual, no podemos asegurar que ésta sea efectiva en todos los pacientes, lo que conlleva a la necesidad de un cambio terapéutico de acuerdo con la severidad de síntomas y la tolerabilidad al medicamento, motivo por el cual no hay un fármaco mejor que otro, sino pacientes que responden mejor.

REFERENCIAS

1. Feldman EL. Management of diabetic neuropathy. UpToDate. 2022. Available in: https://www.uptodate.com/contents/management-of-diabetic-neuropathy?search=neuropatia%20diabetica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. 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.0000000000013038.
3. Chang MC, Yang S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2023; 12 (2): 390-398.
4. Feldman EL. Pathogenesis of diabetic polyneuropathy. UpToDate. 2022. Available in: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-diabetic-polyneuropathy?search=neuropatia%20diabetica&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H1
5. 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): 136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
6. Rutkove SB. Overview of polyneuropathy. UpToDate. 2022. Available in: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-polyneuropathy?search=neuropatia%20diabetica&source=search_result&selectedTitle=12~150&usage_type=default&display_rank=12
7. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and diabetic foot syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (6): 917. doi: 10.3390/ijms17060917.
8. Baum P, Toyka KV, Blüher M, Kosacka J, Nowicki M. Inflammatory mechanisms in the pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy (DN)-new aspects. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (19): 10835.
9. Dohrn MF, Winter N, Dafotakis M. Causes, spectrum, and treatment of the diabetic neuropathy. *Nervenarzt*. 2020; 91 (8): 714-721.
10. Gupta M, Knezevic NN, Abd-Elseyed A, Ray M, Patel K, Chowdhury B. Treatment of painful diabetic neuropathy-a narrative review of pharmacological and interventional approaches. *Biomedicine*. 2021; 9 (5): 573.
11. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5 (1): 41.
12. Cernea S, Raz I. Management of diabetic neuropathy. *Metabolism*. 2021; 123: 154867.
13. Qureshi Z, Ali MN, Khalid M. An insight into potential pharmacotherapeutic agents for painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Res*. 2022; 2022: 9989272.
14. Staudt MD, Prabhala T, Sheldon BL, Quaranta N, Zakher M, Bhullar R et al. Current strategies for the management of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Sci Technol*. 2022; 16 (2): 341-352.
15. Karonova T, Stepanova A, Bystrova A, Jude EB. High-dose vitamin d supplementation improves microcirculation and reduces inflammation in diabetic neuropathy patients. *Nutrients*. 2020; 12 (9): 2518.