

## Neuropatía diabética

Teresa Mur Marti

Médico de Familia. CAP Terrassa Sud. Mutua Terrassa. Barcelona

### INTRODUCCIÓN

La neuropatía diabética (NPD) es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus (DM), probablemente la más incapacitante debido al dolor neuropático y grave por el riesgo de aparición de úlceras y evolución a pie diabético<sup>1</sup>.

La DM es una enfermedad muy prevalente en todo el mundo, y esta prevalencia va en aumento. Según la International Diabetes Federation (IDF), en 2045 habrá en el mundo unos 628 millones de personas con DM<sup>2</sup>. En España, según el estudio Di@betes, la prevalencia llega a casi un 14 % cuando se diagnostica mediante la sobrecarga oral de glucosa<sup>3</sup>. La DM es la causa de aproximadamente el 50 % de casos de neuropatía (NP) periférica (el 40 % serían idiopáticas o citogenéticas)<sup>4</sup>. Así pues, este aumento de prevalencia de la DM (al igual que ocurre con la prediabetes y el síndrome metabólico), sumado al envejecimiento de la población y al incremento de otros factores de riesgo para el desarrollo de la NP como es la obesidad<sup>5</sup>, hace prever también un aumento importante de la prevalencia de la NP periférica, y de los costes asociados a su atención integral<sup>2</sup>.

### DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La NPD se define como la presencia de síntomas o signos de disfunción nerviosa periférica en personas con DM, habiendo excluido otras causas<sup>6</sup>. Los pacientes con DM pueden desarrollar con frecuencia NP no diabéticas y agudas, pero la forma más frecuente es la *polineuropatía distal simétrica* (PNDS) o *sensitivomotora crónica*<sup>6</sup>. La descripción de la NPD quizá más ampliamente aceptada es la del Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy, que la describe como «simétrica, dependiente de fibras gruesas, sensitivomotora, atribuible a las alteraciones metabólicas y de los microvasos, como resultado de la hiperglucemia crónica y otros factores de riesgo asociados»<sup>1</sup>. También es frecuente la NP autonómica diabética (NAD), que es la incapacidad de control del sistema nervioso autónomo en personas con DM establecida,

y que se asocia a aumento de mortalidad y morbilidad cardiovascular<sup>7</sup>. En ambos casos, la ausencia de síntomas no descarta la NP, dado que un porcentaje no despreciable (hasta el 50 %) evoluciona durante años de forma asintomática<sup>1,7-9</sup>. Este hecho es importante para plantear formas de cribado para la detección precoz de estos casos asintomáticos.

### Clasificación

Podemos guiarnos por la clasificación del último consenso de la American Diabetes Association (ADA) sobre NPD de 2017<sup>8</sup> (tabla 1).

La PNDS es la forma más frecuente: representa hasta un 75 % de los casos<sup>10,11</sup>. Es habitualmente sensitivomotora, con progresión lenta y centrípeta, generalmente de inicio en las extremidades inferiores, y con síntomas típicos como son parestesias, alodinia o dolor nocturno que mejora al caminar (síntomas por exceso) o hipoestesia, ataxia o arreflexia (síntomas por defecto).

La NAD comprende múltiples trastornos de las funciones motoras, sensoriales y reflejas del sistema nervioso autónomo que afectan a la regulación de los sistemas cardiovascular, digestivo y genitourinario, así como los mecanismos termorreguladores, los reflejos pupilares y el control endocrino metabólico. Es de inicio insidioso, normalmente al principio pasa desapercibida y puede afectar a múltiples órganos. El diagnóstico es complejo y a veces se llega a él únicamente por exclusión de otras patologías. Por lo general, aparece en pacientes con muchos años de evolución de la enfermedad y que ya presentan alguna otra complicación como retinopatía, nefropatía o polineuropatía. La NDA parece que está muy asociada a enfermedad cardiovascular<sup>7,12</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

Las cifras de prevalencia son extremadamente variables, tanto en la PNDS como en la NAD, sobre todo dependiendo

**Tabla 1.** Clasificación de la neuropatía diabética según la American Diabetes Association (2017)

**Neuropatías diabéticas:**

**A. Neuropatía difusa:**

- Polineuropatía distal simétrica:
  - Neuropatía de pequeñas fibras
  - Neuropatía de fibras largas
  - Neuropatía de fibras pequeñas y fibras largas
- Autonómica:
  - Cardiovascular: taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, muerte súbita (arritmia maligna)
  - Gastrointestinal: gastroparesia diabética (gastropatía), enteropatía diabética (diarrea), hipomotilidad colónica (estreñimiento)
  - Urogenital: cistopatía diabética (vejiga neurógena), disfunción eréctil, disfunción sexual femenina
  - Disfunción sudomotora: hipohidrosis o anhidrosis distal
  - Hipoglucemias desapercibidas
  - Función pupilar normal

**B. Mononeuropatía (mononeuritis múltiple) (formas atípicas):**

- Nervio craneal o periférico aislado (por ejemplo, III par craneal, ulnar, mediano, femoral, peroneal)
- Mononeuritis múltiple

**C. Radiculopatía o polirradiculopatía (formas atípicas):**

- Neuropatía radicular (por ejemplo, polirradiculopatía lumbosacra, amiotrofia proximal motora)
- Radiculopatía torácica

**Neuropatías no diabéticas frecuentes en diabetes:**

- Polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante
- Neuropatía radiculoplexa
- Neuropatía de pequeña fibra aguda dolorosa

de los métodos y criterios diagnósticos usados y de la población estudiada (Atención Primaria, servicios de Endocrinología, etc.). Ziegler et al., en un artículo en 2014, comentan este hecho haciendo una amplia revisión de los numerosos estudios existentes sobre PNDS, abordando diversos aspectos como la prevalencia en DM y prediabetes, las dificultades de diagnóstico y los factores de riesgo<sup>13</sup>. Solo comentaremos en esta revisión algunos de estos datos. El trabajo de Rochester es quizá, aún hoy, el estudio de referencia para todos los demás. Se realizó en una amplia cohorte de más de 64 000 personas de la población de Rochester (Estados Unidos), con 870 personas con diagnóstico de DM (1,3 %). Entre los pacientes estudiados, la prevalencia de NP fue del 66 % en aquellos con DM llamados entonces dependientes de insulina y del 59 % en los no dependientes de insulina. El 54 y el 45 %, respectivamente, eran en forma de PNDS<sup>11</sup>. En el tercer informe técnico del Grupo de Estudios de la Diabetes (Organización Mundial de la Salud), la prevalencia fue del 40-50 %<sup>14</sup>. En la tabla 2 se resumen algunos otros estudios con los datos de prevalencia obtenidos en diferentes tipos de muestra y diversos países.

Otros estudios no especificados en la tabla 2 sustentan también el hecho de que la NP puede ya aparecer en pa-

cientes con prediabetes y que en muchos casos de NP en principio de origen desconocido se detectan alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, como intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada<sup>5,13,15,16</sup>.

La NAD es frecuente, pero se manejan prevalencias tan amplias como del 1 al 90 % en la DM tipo 1 (DM1) y del 20 al 73 % en la DM tipo 2 (DM2)<sup>7</sup>.

**PATOGÉNESIS**

En la NPD se afectan fibras sensitivas, motoras y autonómicas del sistema nervioso periférico. Las fibras gruesas son las encargadas de transmitir la sensibilidad vibratoria, propioceptiva y los reflejos osteotendinosos. Las fibras finas o amielínicas transmiten el dolor superficial, la sensibilidad térmica y la autonómica. La alteración de fibras sensitivas modifica la sensibilidad térmica, algésica, vibratoria y propioceptiva, y la alteración de las fibras motoras produce atrofia muscular, deformidades óseas y alteración de la marcha. Por último, la alteración de las fibras autonómicas produce alteración del flujo sanguíneo, y se refleja en la alteración del sudor, con sequedad de piel (tabla 3).

La NPD afectaría en primer lugar a las fibras finas (sistema autonómico-sudoración) y la sensibilidad térmica y táctil, para afectar posteriormente a las fibras gruesas, con alteración de la sensibilidad vibratoria; finalmente, alteraría el patrón de la electromiografía (EMG). Por tanto, una de las primeras alteraciones detectables sería la disfunción sudomotora de las pequeñas fibras distales, que podría reflejarse en alteración del reflejo sudomotor<sup>27</sup>.

Está bastante claro que la causa de la lesión sería la toxicidad por la hiperglucemia crónica, que provoca neurotoxicidad directa, y la alteración vascular, que ocasiona isquemia<sup>1,7,28,29</sup>. Estudios recientes identifican claramente diversos factores como causa última de esta lesión, como son la *inflamación* (activación del factor nuclear κB, activador de la proteína 1 y proteínas cinasas activadas por el mitógeno), el *estrés oxidativo* (la glucosa extracelular aumentada provoca formación de piruvato, que incrementa el potencial de la membrana mitocondrial y sobreproducción de especies reactivas de oxígeno) y la *disfunción mitocondrial*<sup>16,30,31</sup>. En la DM1 hay estudios que apoyan también el papel de la autoinmunidad en la patogénesis de la NP.

**FACTORES DE RIESGO**

La mayoría de los autores coinciden en los tres principales factores relacionados con la presencia o desarrollo de

**Tabla 2.** Estudios epidemiológicos sobre neuropatía diabética

Autor	Año	Población	Método diagnóstico	Prevalencia (%)
Pirart <sup>17</sup>	1978	Francia (pacientes con DM desde hospitales y clínicas)	Clínico	15
EURODIAB IDDM <sup>18</sup>	2005	Población hospitalaria de 16 países con DM dependiente de insulina	Clínico	28 51: después de 7 años
Franklin et al. (St. Louis Valley Diabetes Study) <sup>19</sup>	1994	Estados Unidos (pacientes con DM de la Comunidad del Valle de San Luis, Colorado)	Clínico	25,8: DM 11,2: ITG 3,9: controles
Cabezas-Cerrato <sup>20</sup>	1998	España (pacientes con DM de la comunidad, desde Atención Primaria y hospitales)	Clínico	22,7: general 12,9: DM1 24,1: DM2
Portillo et al. <sup>21</sup>	2005	Perú (pacientes con DM en el servicio de Endocrinología)	Conducción nerviosa	86
Puig et al. <sup>9</sup>	2006	Cuba (pacientes con DM del Centro de Atención al Diabético del Instituto Nacional de Endocrinología, con menos de 6 meses de evolución)	Conducción nerviosa	75
Samur et al. <sup>22</sup>	2006	México (pacientes con DM de clínica DM del servicio de Endocrinología)	Clínico	95: DM2 69: DM1
Ziegler et al. <sup>23</sup>	2008	Alemania (personas con DM, prediabetes y sin enfermedad de la comunidad a partir de la población del proyecto MONICA/KORA, en Augsburg)	Clínico	13,3: DM 8,7: ITG 4,2: GBA 1,2: controles
Miralles-García et al. <sup>24</sup>	2010	España (pacientes con DM de consultas externas en servicios de Endocrinología)	Clínico	39,6
Lu et al. <sup>25</sup>	2013	China (personas con DM, con intolerancia y sin enfermedad de la población general)	Clínico	8,4: DM 2,8: ITG 1,5: normal
Pourhamidi et al. <sup>15</sup>	2014	Suecia (población general del proyecto Västerbotten Intervention Programme)	Clínico + biopsia cutánea	18
Moțățianu et al. <sup>26</sup>	2018	Pacientes con DM1 y DM2 en el departamento de Diabetes hospitalario	Test de Ewing	39,1: DM2 61,8: DM1

DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a la glucosa.

**Tabla 3.** Tipos de fibras nerviosas, función y síntomas

Tipo de fibra nerviosa	Función	Síntomas
Fibras pequeñas amielínicas	Temperatura Dolor	Quemazón Estremecimientos Pinchazos como agujas Descargas eléctricas Hiperalgnesia
Fibras sensitivas medianas y largas mielinizadas	Vibración Posición	Entumecimiento Desequilibrio
Fibras motoras largas mielinizadas	Movimiento	Debilidad distal Atrofia

la NPD, tanto en la PNDS como en la NDA. Estos factores son el *tiempo de evolución de la DM*<sup>17,19,20,22,24-26,32,33</sup>, la *edad*<sup>19,20,22,23,26,33</sup> y el *mal control metabólico* de la enfermedad<sup>1,5,9,17,19,21,22,25,26,30,31,33</sup>. En varios estudios aparecen también como factores de riesgo la presencia de otras compli-

caciones microvasculares (nefropatía, retinopatía)<sup>25,26,32,33</sup>, el sobrepeso y la obesidad<sup>13,29</sup> y el tabaquismo<sup>19,26,29</sup>. Menos frecuentemente aparecen factores como la dislipemia<sup>9,26</sup>, la enfermedad cardiovascular (historia de infarto agudo de miocardio o enfermedad arterial periférica)<sup>13,19</sup> e incluso factores como el nivel educativo (un alto nivel sería protector para la NP en la DM2, según Román-Pintos et al.) o la etnia<sup>31</sup>. Otros autores aseguran que existe acumulación de evidencia sobre el papel de factores genéticos en la propensión a la PNDS, y especialmente a la PNDS dolorosa<sup>7,30</sup>.

La duración de la DM parece un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la NAD. Según la revisión de Dimitropoulos et al., el riesgo aumentaría anualmente un 6 y un 2 % en la DM1 y DM2, respectivamente. Otros factores predictores igualmente serían el mal control metabólico y la presencia de nefropatía, retinopatía o polineuropatía distal<sup>7</sup>.

**CLÍNICA**

**Polineuropatía distal simétrica**

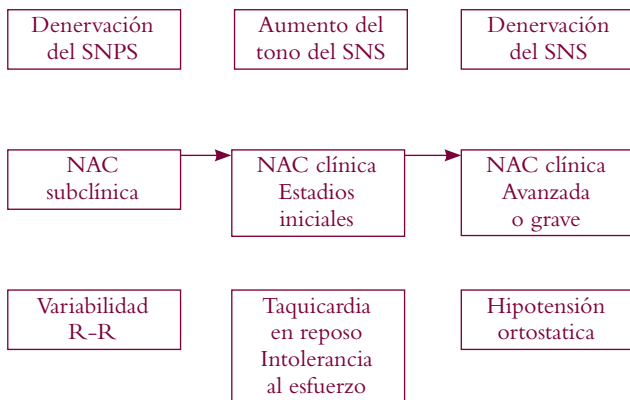
Se manifiesta normalmente por entumecimiento, parestesias, dolor en pies y manos, alodinia, sensación de quemazón, sensación de hormigueo, inestabilidad, pérdida de la sensación de temperatura y debilidad muscular.

**Neuropatía autonómica diabética<sup>12</sup>**

**Manifestaciones cardiovasculares: neuropatía autonómica cardíaca (figura 1)**

- *Hipotensión ortostática.* Puede afectar al 17-43 % de los pacientes con DM. Es sensación de mareo, vértigo, visión borrosa o seudoincocal debido a disminución de la presión arterial (PA) (>20 mmHg de PA sistólica o 10 mmHg de diastólica) al paso del decúbito al ortostatismo.
- *Síndrome de denervación cardíaca.* El corazón pierde su regulación autonómica normal y puede causar *intolerancia al ejercicio*, muerte súbita y cardiomiopatía. Los pacientes presentan taquicardia en reposo y frecuencia cardíaca (FC) constante.
- *Isquemia miocárdica silente.* Las personas con DM tienen mayor incidencia de isquemia miocárdica, y la lesión de las fibras aferentes del miocardio determina la ausencia de dolor durante el evento.
- *Accidente vascular cerebral.*

**Figura 1.** Progresión natural de la neuropatía autonómica cardíaca y su correlación con síntomas y signos (tomado de Dimitropoulos et al.)<sup>7</sup>



NAC: neuropatía autonómica cardíaca; R-R: intervalo R-R del electrocardiograma SNPS: sistema nervioso parasimpático; SNS: sistema nervioso simpático.

**Manifestaciones gastrointestinales**

- *Disfagia,* por reducción de la motilidad esofágica.
- *Gastroparesia.* La disminución de motilidad gástrica provoca retraso del vaciamiento gástrico y sensación de plenitud precoz durante la ingesta, náuseas, vómitos, fluctuaciones de la glucemia o pérdida de peso.
- *Diarrea y estreñimiento.* Es más frecuente el estreñimiento, que podría explicarse por enlentecimiento del tránsito intestinal, isquemia de la mucosa, insuficiencia pancreática exocrina o reducción de reflejos gastrocólicos. Un 4 % de los pacientes con DM tiene episodios diarreicos, especialmente nocturnos.
- *Incontinencia fecal.* Complicación menos frecuente pero muy invalidante, producida por la pérdida de tono del esfínter anal.

**Manifestaciones urogenitales**

- *Cistopatía diabética.* Es una complicación frecuente, aunque resulta difícil aproximar la prevalencia por la variedad de síntomas, que a menudo se catalogan como infecciones urinarias u otros. La alteración de fibras aferentes ocasiona problemas de vaciado, retención urinaria, micción por rebosamiento, infecciones y raramente incontinencia.
- *Disfunción sexual masculina.* La disfunción eréctil es una complicación muy frecuente en los hombres con DM; se calcula que aparece en el 40-75 % de los casos y que a menudo es la primera manifestación de la NAD. Generalmente, es multifactorial (vasculopatía, NP, psicológica, farmacológica). Se describe como irreversible. Los problemas de eyaculación son algo menos frecuentes.
- *Disfunción sexual femenina* (ausencia de deseo sexual y falta de lubricación).

**Disfunción termorreguladora**

- *Alteraciones sudomotoras.* Normalmente se detecta disminución o ausencia de sudoración en pies y, en casos avanzados, piernas y manos, que se compensa con hiperhidrosis central. Muy típica es la *sudación gustativa*, que hace que la persona sufra una diaforesis brusca e intensa de la frente y la cara, a veces cuello, justo después de la ingesta, principalmente con alimentos que provocan mucha salivación (ácidos, por ejemplo).
- *Alteraciones vasomotoras.* Alteraciones de la vasodilatación/vasoconstricción cutaneorrefleja en respuesta a los cambios de temperatura corporal.

## Disfunción pupilar

Puede aparecer como reducción del diámetro pupilar, pérdida u oscilaciones espontáneas y ausencia de midriasis en la oscuridad.

## Disfunción metabólica y endocrina

- *Hipoglucemia.* Se trata de la pérdida de la capacidad de respuesta contrarreguladora ante una hipoglucemia, por lo que esta puede ser más rápida y duradera.
- *Defectos de secreción de hormonas gastrointestinales.* Por ejemplo, cortisol y hormona de crecimiento durante el ejercicio, glucagón y polipéptido pancreático durante la hipoglucemia o los péptidos hormonales gastrointestinales.
- *Defectos de secreción de catecolaminas.*

## DIAGNÓSTICO

Generalmente, el diagnóstico se basa en síntomas-signos obtenidos a través de la anamnesis dirigida y una completa exploración física, ya que hay que recordar que un número no despreciable de pacientes con NP están asintomáticos. Muchos de estos signos y síntomas pueden recogerse en cuestionarios fáciles de realizar, y con sensibilidad elevada para el cribado de la NP. Comentaremos algunos de ellos en esta revisión.

La *anamnesis* en el paciente debe dirigirse a detectar la presencia de los síntomas sospechosos de PNDS (tabla 4)<sup>8</sup>.

Si existe dolor, el cuestionario *Douleur Neuropathique-4 questions* (DN4) puede ayudarnos en el diagnóstico diferencial del dolor neuropático (tabla 5)<sup>34,35</sup>.

El cuestionario *Neuropathy Disability Score* (NDS) es uno de los más utilizados en la práctica clínica. Otros recomendados son el *Neuropathy Symptoms Score* (NSS) y el *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI). Como decíamos anteriormente, todos ellos son fáciles de realizar, reproducibles y con sensibilidad adecuada para el cribado<sup>8,36</sup>.

El NDS incluye (tabla 6):

- *Sensibilidad vibratoria:* mediante diapasón de 128 Hz, que debe reposar en la punta del dedo gordo. El diapasón está calibrado en escala 0-8, y el nivel 4 corresponde a la sensación cualitativa sí/no del diapasón.
- *Sensibilidad térmica:* se puede usar el mango metálico del martillo frío y asegurarse de que el paciente percibe la sensación de frío.

**Tabla 4.** Síntomas y signos de polineuropatía distal simétrica

	Fibras nerviosas mielínicas largas	Fibras nerviosas mielínicas pequeñas
Función	Presión, equilibrio	Nocicepción, sensación protectora
Síntomas	Entumecimiento, calambres, poco equilibrio	Dolor, rampas, quemazón
Examen físico	Reducción-ausencia de ROT Reducción-ausencia de sensibilidad vibratoria Reducción-ausencia de sensibilidad al MF Reducción-ausencia de propiocepción	Reducción-ausencia de sensibilidad al pinchazo Reducción-ausencia de discriminación de calor/frío

ROT: reflejos osteotendinosos; MF: monofilamento.

**Tabla 5.** Cuestionario *Douleur Neuropathique-4 questions* (versión española)

Responda a las 4 preguntas siguientes marcando sí o no en la casilla correspondiente

**Entrevista al paciente**

*Pregunta 1.* ¿Tiene su dolor alguna de estas características?

1. Quemazón	Sí	No
2. Sensación de frío doloroso	Sí	No
3. Descargas eléctricas	Sí	No

*Pregunta 2.* ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?

4. Hormigueo	Sí	No
5. Entumecimiento	Sí	No
6. Escozor	Sí	No

**Exploración del paciente**

*Pregunta 3.* ¿Se evidencia en la exploración alguno de los signos en la zona dolorosa?

7. Hipoestesia al tacto	Sí	No
8. Hipoestesia al pinchazo	Sí	No

*Pregunta 4.* El dolor se provoca o intensifica por...

9. El roce	Sí	No
------------	----	----

Puntuación máxima: 10. Punto de corte ≥4.

**Tabla 6.** Cuestionario *Neuropathy Disability Score*

	Derecho	Izquierdo
ROT aquileo	Normal (0), deprimido (1), ausente (2)	Normal (0), deprimido (1) ausente (2)
Sensibilidad térmica	Sí <input type="checkbox"/> (0), no <input type="checkbox"/> (1)	Sí <input type="checkbox"/> (0), no <input type="checkbox"/> (1)
Sensibilidad algésica	Sí <input type="checkbox"/> (0), no <input type="checkbox"/> (1)	Sí <input type="checkbox"/> (0), no <input type="checkbox"/> (1)
Sensibilidad vibratoria (diapasón)	Sí <input type="checkbox"/> (0), no <input type="checkbox"/> (1)	Sí <input type="checkbox"/> (0), no <input type="checkbox"/> (1)

ROT: reflejo osteotendinoso.

- *Sensibilidad algésica:* usando un palillo con punta se debe presionar la raíz de la uña del dedo gordo y

preguntar al paciente si siente dolor (que hay que diferenciar de la sensación de «tocar»).

- *Reflejos osteoarticulares aquíleos.*

Una puntuación  $\geq 6$  puntos (máximo de 10) se considera alta probabilidad de NP.

Cabe entretenerse algo en la medida de la alteración de la presión con monofilamento (MF) 5,07 Semmes-Weinstein, uno de los métodos más aceptados internacionalmente tanto para el diagnóstico como para el cribado. El MF fue diseñado en 1960 por Josephine Semmes y Sidney Weinstein para medir la pérdida de sensibilidad en las manos en pacientes con accidente cerebrovascular. Actualmente, su uso se centra en evaluar la sensibilidad a la presión y táctil para detectar la pérdida de sensibilidad protectora en pacientes con NP. El MF ejerce una presión constante de 10 g, durante 1-2 segundos, en 4 puntos del pie (8 puntos en total) (figura 2). Se considera que hay sensibilidad conservada únicamente si la sensibilidad está conservada en los 8 puntos. La base de su uso en la valoración de la sensibilidad radica en la fabricación con determinadas especificaciones de longitud (generalmente, 38 mm), grosor (0,63 a 1,143 mm) y material (nailon), asegurando que siempre ejerza la misma presión. Los diferentes MF se identifican por su número, de 1,65 a 5,65. El más usado es el 5,07<sup>37</sup>.

Existe una variación importante respecto a su valor diagnóstico. Según Feng et al. en su revisión, la sensibilidad varía entre el 57 y el 93 %, la especificidad entre el 75 y el 100 %, el valor predictivo positivo entre el 84 y el 100 % y el valor predictivo negativo entre el 36 y el 94 %<sup>38</sup>.

También existen los «detractores» del MF, como Wang et al., que en una revisión de 2017 aseguran que existe poca

evidencia sobre el uso del MF en el cribado de la NP, ya que hay mucha limitación en la sensibilidad de la prueba<sup>39</sup>.

A pesar de ello, es un método barato, rápido, fácil y ampliamente aceptado y recomendado por todas las sociedades científicas<sup>8</sup>.

Las pruebas confirmatorias van desde medidas de la velocidad de conducción nerviosa, como la EMG, hasta la *biopsia cutánea*.

El EMG aporta información valiosa, sobre todo acerca de la localización, fisiología, gravedad y cronicidad de la afectación. Aunque las medidas electrofisiológicas son más objetivas y reproducibles (y es fácil tenerlas accesibles en muchos sitios), solo detectan la disfunción de las fibras más gruesas y rápidas (mielinizadas), que se afectan más tardíamente y que son poco específicas de la polineuropatía diabética. Además, existe una variabilidad intraindividual importante en parámetros como la amplitud. Los estudios electrofisiológicos salen normalmente más alterados en extremidades inferiores y en fibras sensitivas respecto a las motoras, y por ello deben incluir ambos tipos de nervios en el examen, hecho que ya a menudo no se realiza en la práctica clínica habitual<sup>40</sup>.

Las nuevas tecnologías para detectar la disfunción precoz de fibras pequeñas se visualizan como una forma más objetiva y reproducible para el cribado y diagnóstico de la NPD. Una de ellas es la *medida de la conductancia electroquímica dérmica (CED) o índice de disfunción sudomotor*. El aparato EZSCAN® (Impeto Medical, Francia) realiza una evaluación precisa de la función de las glándulas sudoríparas a través de la iontoforesis inversa, lo que permite la medición de las concentraciones de cloruro del sudor, detectando así alteraciones en la sudoración de manos o pies, que serían de las más incipientes en la NPD<sup>41,42</sup> (figura 3).

Figura 2. Puntos de aplicación del monofilamento



Figura 3. EZSCAN® para medida de la conductancia electroquímica dérmica



La prueba parece avalada por estudios bien diseñados metodológicamente (Calvet et al., 2013; Casellini et al., 2013; Devigili et al., 2008; Peltier et al., 2009) y que sugieren su utilidad como prueba de cribado. Smith et al. utilizan la prueba de conducción nerviosa, la biopsia cutánea y la CED; con esta última obtienen una sensibilidad del 77 %, valor predictivo negativo del 83 % y especificidad del 67 %<sup>43</sup>. Ramachandran et al. proponen incluso la posible utilidad en la detección de DM y otras alteraciones del metabolismo de la glucosa<sup>41</sup>. En 2013 Casellini et al. publicaron sobre CED que es una técnica válida para la detección de NPD con una sensibilidad del 78 % y especificidad del 92 %; en la prueba se obtuvieron puntuaciones claramente inferiores en pacientes con DM con NP respecto a pacientes con DM sin NP y sujetos sanos del grupo control. Además, los resultados se podían correlacionar con parámetros clínicos comunes y la reproductibilidad fue correcta, particularmente de las medidas efectuadas en los pies<sup>27</sup>. Ramachandran et al. evaluaron en su estudio si la CED podía detectar intolerancia a la glucosa o DM: lograron una sensibilidad del 70 y el 75 %, respectivamente. Y algunos autores llegan a proponer la CED como prueba para el cribado del resto de complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía)<sup>44,45</sup> y de la NP autonómica cardiovascular<sup>46</sup>.

Selvarajah<sup>47</sup> es de los pocos autores que no declara conflicto de intereses con la empresa fabricante del aparato EZSCAN® y que obtiene resultados claramente peores de CED en manos y pies en pacientes con diagnóstico de NPD periférica (según criterios de la ADA). Obtiene una sensibilidad del 87,5 % y especificidad del 76,2 % para la CED en el diagnóstico de NPD. Cabré et al., en un estudio en población catalana para evaluar la utilidad de la CED como prueba de cribado de NP en población con DM que acude a la atención primaria de salud, obtienen una elevada especificidad (95 %) y valor predictivo negativo (81 %), mientras que la sensibilidad (21 %) y el valor predictivo positivo (47 %) eran bajos<sup>48</sup>. Podría ser una buena prueba para el cribado de NP en población de riesgo como son los pacientes con DM.

Un artículo de revisión de Papanas y Ziegler de 2014 comenta otros aparatos y técnicas para el diagnóstico y el cribado, pero parece ser que no se ha extendido mucho su uso<sup>49</sup>. Por ejemplo, citan NeuroQuick® para la sensación térmica; el *tactil circumferencial discriminator* para la sensibilidad protectora; Vibratrip®, que valora la sensibilidad vibratoria; o el *corneal confocal microscopy*. Este último es una técnica no invasiva para el estudio de las fibras nerviosas corneales en el ojo humano. Aparece en alguna bibliografía como una buena herramienta de diagnóstico e incluso con valor pronóstico<sup>50</sup>. Pero la explicación en profundidad de estas técnicas ya superaría el objetivo de este artículo.

Respecto a la NAD, Ewing et al. en los años setenta definieron una serie de cinco tests no invasivos para la medida de la función autonómica basada en la respuesta de la FC y la PA a determinadas maniobras fisiológicas<sup>51</sup>. Estos tests siguen usándose en la actualidad para el diagnóstico, aprobados en consenso por la ADA y la American Academy of Neurology.

Tres de ellos evalúan la función parasimpática:

- *Respuesta de la FC a la respiración profunda*: se pide al paciente que respire profundo, 6 respiraciones/min, con inspiración de 5 s y espiración de 5 s, durante 1 min. La espiración/inspiración se obtiene calculando la razón entre la media de los 3 intervalos R-R del electrocardiograma (RR) más largos durante la espiración y la media de los 3 RR más cortos durante la inspiración.
- *Razón 30/15*: promedio entre el intervalo RR más largo alrededor del latido cardíaco 30 y el más corto alrededor del latido, después de adoptar la posición de pie. Se calcula la razón. Anormal  $\leq 1,00$ .
- *Respuesta a la maniobra de Valsalva*: el paciente realiza una espiración durante 15 s con resistencia fija. Se calcula el promedio del intervalo RR más largo después del procedimiento y el más corto durante el procedimiento, en 3 ciclos consecutivos, y luego se calcula la razón. Anormal  $\leq 1/10$ .

Los otros dos evalúan la función simpática, predominando la valoración de la presencia de hipotensión ortostática:

- *Hipotensión ortostática*: caída de más de 20 mmHg de la PA sistólica, usualmente en los primeros 2 min al pasar de acostado a posición de pie.
- *Respuesta de la PA al mantener la contractura muscular*: aumento de la PA diastólica al mantener la contractura muscular con un manguito de presión.
- *La detección precoz* es una estrategia ampliamente implantada en el caso de la NPD, como ocurre con el cribado de la retinopatía mediante cámara no miátrica o la nefropatía mediante determinación de función renal.

La mayoría de las sociedades establecen para la NPDS<sup>8,52,53</sup>:

- Cribado de la NPD desde el momento del diagnóstico en la DM2 y a partir de los cinco años de diagnóstico en la DM1, y con periodicidad anual.
- Interrogatorio exhaustivo de síntomas y combinación de la medida de la sensibilidad a la presión con el MF de Semmes-Weinstein y la sensibilidad vibratoria con diapason, a menudo combinado con la sensibilidad térmica como sistemática para la detección precoz.
- Los estudios de conducción nerviosa generalmente no son necesarios.

Cabe decir que algunos autores, como Puig et al., defienden la importancia de los estudios de conducción nerviosa para el diagnóstico precoz, especialmente pensando en la evolución asintomática que puede tener la NP a lo largo de años<sup>9</sup>. Velasco et al., en 2017, también hacen una revisión del diagnóstico, apoyando la exploración física junto con la anamnesis como mejor técnica para descartar la NP<sup>29</sup>.

Para el cribado de la NAD, según el último Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy, se debería considerar el cribado de la NAD en la práctica clínica porque:

- Permite un diagnóstico clínico detallado de las formas clínicas de NAD más relevantes.
- Ayuda en la apropiada detección y el adecuado tratamiento de las múltiples manifestaciones de la NAD.
- Proporciona herramientas clínicas para estratificar el riesgo de complicaciones, así como la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
- Puede servir para modular los objetivos del tratamiento de la DM.

Debería hacerse en DM1 a los cinco años del diagnóstico, y especialmente en pacientes con DM e historia de mal control metabólico o con otras complicaciones microvasculares.

La variabilidad de la FC con la respiración profunda sería una de las pruebas más recomendadas<sup>53</sup> o un test de tolerancia al ejercicio<sup>7</sup>.

En resumen, en su último posicionamiento sobre la NPD (2017), la ADA recomienda para el cribado y diagnóstico asociar instrumentos clínicos como los cuestionarios MNSI o NDS con medidas de conducción nerviosa como el EMG<sup>8</sup>.

En la Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines, la recomendación general es realizar la valoración de la pérdida de sensibilidad con el MF de 10 g y la pérdida de la sensibilidad vibratoria en el primer dedo del pie<sup>54</sup>.

Kanji et al., en su revisión de estudios que comparan el uso de anamnesis + exploración física contra las pruebas de conducción nerviosa, concluyen que, si la sensibilidad vibratoria (diapasón) y la sensibilidad a la presión (MF) son normales, prácticamente se puede descartar la NPD<sup>36</sup>.

La definición para el diagnóstico según el grupo de expertos de NPD de Toronto sería:

- **NPD confirmada.** Conducción nerviosa anormal y síntomas o signos de NP.
- **NPD probable.** Dos o más de los siguientes signos o síntomas: síntomas neuropáticos, disminución de la sensibilidad distal o disminución/ausencia de reflejos extremidades inferiores.

- **NPD posible.** Alguno de los siguientes síntomas: sensibilidad disminuida; síntomas positivos de NP sensitiva (entumecimiento, quemazón, calambres, etc.), predominantemente en pies o piernas; o signos, incluyendo disminución simétrica de sensibilidad distal o de reflejos osteotendinosos.

### PREVENCIÓN

Las principales recomendaciones según la ADA son:

- *Optimizar al máximo el control de la glucemia* en la DM1 y DM2, tanto para intentar evitar su aparición como, si ya se ha establecido, para enlentecer su progresión (evidencia A).
- Considerar también el *control de otros factores de riesgo* que pueden favorecer su aparición o progresión en la DM2 (evidencia C).

La modificación de estilos de vida (dieta, ejercicio físico, etc.) se mantiene como una buena herramienta para conseguir estos objetivos, como han demostrado diversos estudios (Steno-2 Study, Diabetes Prevention Program o Impaired Glucose Tolerance Neuropathy).

El primer punto es reafirmado por muchos otros autores como la principal medida para la prevención de la NPD y para enlentecer su progresión si ya se ha instaurado<sup>28</sup>.

Además, la modificación de estilos de vida ha demostrado ser también una herramienta básica para la prevención de la DM, especialmente en personas con prediabetes, y de sus complicaciones.

### TRATAMIENTO

El tratamiento de la NPD no es fácil debido a la variedad de factores causales y contribuyentes en su patogenia; por tanto, no habrá un tratamiento único efectivo.

Como se ha comentado anteriormente, el pilar básico para mejorar la progresión de la NPD es el buen control metabólico precoz de la DM.

La NPD dolorosa supone un 15-20 % de los casos, pero el tratamiento de este dolor neuropático es necesario para mejorar la calidad de vida de la persona afectada.

Los antidepresivos tricíclicos han sido los primeros fármacos usados y han demostrado efectividad, pero también numerosos efectos secundarios que limitan su uso<sup>55</sup>.



La aparición de los antiepilépticos (gabapentina, pregabalina) abrió un nuevo campo en el tratamiento de la NPD. En la actualidad, parece que la pregabalina y la duloxetina siguen siendo los fármacos de primera línea para el tratamiento del dolor en la NPD, y así lo reflejan cinco de las guías más importantes, como son las de la American Association of Clinical Endocrinologists, American Academy of Neurology, Federation of the European Societies of Neuropsychology, National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido y la de la ADA. Su uso también ha sido aprobado por la Food and Drug Administration<sup>56</sup>.

Parsons et al., en una revisión de 2018 con datos agrupados de 10 ensayos clínicos con pregabalina, concluyen que este fármaco mejoró significativamente el dolor y la calidad del sueño, sin diferencias entre los dos tipos de DM<sup>57</sup>.

La guía canadiense resume sobre el tratamiento de la NPD dolorosa<sup>54</sup>:

- Uso de anticonvulsivos: pregabalina (evidencia grado A, nivel 1) y gabapentina (evidencia grado B, nivel 2) e incluye el valproato (evidencia grado B, nivel 2).

- Antidepresivos: amitriptilina, duloxetina, venlafaxina (evidencia grado B, nivel 2).
- Spray nitrato tópico (evidencia grado B, nivel 2).
- En pacientes que no responden a los anteriores, se podrían usar opioides (tapentadol, tramadol, oxiconona) (evidencia grado B, nivel 2).

Los opioides, que hace años se consideraban contraindicados en la NPD, actualmente parece que se pueden usar en casos de pacientes con dolor muy agudo y que no respondan a otros tratamientos. El dolor neuropático sería menos sensible a los opioides por la pérdida de receptores opioides en zonas lesionadas<sup>58</sup>.

Sobre preparados tópicos, la *capsaicina* ha demostrado ser eficaz en la NPD, especialmente en una concentración del 0,075 % y en pacientes con más sensación urente superficial. Se aplica 3-4 veces/día en muy poca cantidad. Existe un parche de capsaicina. El parche de lidocaína al 5 % también parece eficaz, con pocos efectos secundarios locales<sup>58</sup>.

La tabla 7 resume el manejo de los distintos fármacos usados en la NPD.

**Tabla 7.** Manejo del dolor de la neuropatía diabética

Fármaco	Dosis de inicio	Ajuste	Comentarios	Duración de la prueba
Amitriptilina	10 mg (noche)	Aumentar cada 3-7 días hasta 100 mg si se tolera	Sedación matinal o «resaca», evitable si se toma antes de las 19:00 h	6-8 semanas después de tolerar 2 semanas Dmáx.
Nortriptilina	10 mg (noche)	Aumentar cada 3-7 días hasta 75 mg si se tolera (50 mg en ancianos)	Parece mejor tolerada en ancianos	6-8 semanas después de tolerar 2 semanas Dmáx.
Duloxetina	30 mg	Aumentar hasta 60 mg semanalmente	Frecuentes molestias gastrointestinales	4 semanas
Gabapentina	100 mg/12 h 300 mg/24 h	Aumentar semanalmente 300 mg/día hasta el máximo 3600 mg/día	Dosis reducidas en ancianos y casos de insuficiencia renal	3-8 semanas después de tolerar 2 semanas Dmáx.
Pregabalina	75 mg/día	Aumentar semanalmente 150 mg/día hasta el máximo 600 mg/día	Similares ES a gabapentina, pero de absorción más lineal	4 semanas
Carbamazepina	100 mg/día	Aumentar semanalmente 200 mg/día hasta máximo 1600 mg/día	Leucopenia (10 %)	6-8 semanas

Dmáx: dosis máxima; ES: efectos secundarios.

### Bibliografía disponible en:

<http://www.diabetespractica.com/public/numeros/ordinarios>