

Manejo del Dolor Aprendizaje Basado en Problemas®

4

Manejo de la neuropatía diabética dolorosa

No 4. 2010 ISSN: 2027-3339

1. Epidemiología

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) calcula que en el año 2010, 20 millones de latinoamericanos sufren de diabetes mellitus (DM). Algunas estimaciones apuntan que hasta el 50% de los pacientes diabéticos puede sufrir de neuropatía diabética (ND) (ver Tabla 1). De la totalidad de casos con ND, se ha descrito que el 30% tienen dolor neuropático (NDD), siendo más frecuente en personas con DM tipo 2 y en pacientes con mal control metabólico y con mayor duración de la DM (PAHO 2009, AVED 2008).

Tabla 1. La neuropatía diabética dolorosa en América Latina

Diabetes en América Latina y el Caribe	20 millones de diabéticos
El 50% de los diabéticos sufre de neuropatía diabética (ND)	10 millones de pacientes con neuropatía diabética
El 30% de los pacientes con ND sufre de dolor neuropático	3 millones de pacientes con dolor neuropático de origen diabético (NDD) en América Latina y el Caribe

Estimaciones basadas en las siguientes fuentes: PAHO 2009, AVED 2008, Guevara 2006

Carga social de la enfermedad. Varios estudios han documentado el impacto negativo de la NDD sobre la calidad de vida y la funcionalidad, p.e. interferencia con la actividad general, afectación del estado de ánimo, de la movilidad, interferencia con el trabajo, las relaciones sociales, el sueño, las actividades lúdicas y la capacidad de disfrutar la vida (ver Tabla 2).

Contenido

1. Epidemiología	1
2. Fisiopatología	1
3. Clasificación	2
4. Valoración del paciente	3
5. Manejo	3
6. Presentación de un caso de neuropatía diabética dolorosa	4
7. Lecciones derivadas del caso presentado	7
Tema 1. Analgésicos tópicos	7
Tema 2. Racionalidad de los analgésicos tópicos	7
Tema 3. Diferenciación entre administración tópica y transdérmica	8

2. Fisiopatología

La neuropatía diabética se desarrolla a lo largo de muchos años de hiperglicemia sostenida, su severidad se relaciona con mal control de la glicemia; también se señala la edad avanzada como factor de riesgo para desarrollar esta complicación. Las alteraciones de los nervios periféricos asociadas con la diabetes tienen varios mecanismos patogénicos. Los dos principales son: (a) acumulación de sorbitol que conlleva anomalías bioquímicas que a largo plazo ocasionan alteraciones estructurales del nervio periférico y (b)

Tabla 2. Calidad de vida asociada con dolor neuropático diabético (NDD)

Estudio	Población	Instrumentos usados	Resultados
Galer 2000	105 pacientes con neuropatía diabética dolorosa (NDD)	mBPI-DPN NPS	<p>Porcentaje de pacientes con interferencia o afectación importante de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capacidad de disfrutar la vida 58% • Movimiento 57% • Sueño 57% • Trabajo 56% • Actividades recreativas 56% • Actividades sociales 50% • Actividad general 48% • Estado de ánimo 43% • Relacionamiento social 36% • Autocuidado 35% <p>Síntomas con puntuaciones altas ≥ 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intensidad general del dolor • Dolor lancinante • Disestesias • Dolor profundo • Dolor superficial

mBPI-DPN = Modificación del Brief Pain Index para Dolor Neuropático Diabético. Escala de 0-10, donde 0 = "No hay dolor" y 10 = "Dolor insoportable"
 NPS = Escala de Dolor Neuropático; puntaje de 0-10 calificando 10 ítems / características del dolor.

microangiopatía por daño estructural y funcional de los vasos endoneurales (*vasa nervorum*), que produce cambios en la fibra nerviosa por hipoxia e isquemia (ver Figura 1). Otros mecanismos relacionados con la génesis de la neuropatía diabética son la activación del sistema de complemento, la acumulación de proteínas con alta afinidad por metales pesados como el hierro y el cobre y disminución de factores neurotróficos (AVED 2008, Vinik 2009). La neuropatía diabética puede causar dolor o anestesia. Hasta el 50% de los pacientes experimentan dolor neuropático persistente (usualmente en los miembros inferiores) y parestesias. En otros casos y debido a la pérdida de sensibilidad en los pies (anestesia), los pacientes con neuropatía diabética pueden sufrir ulceraciones y traumas frecuentes de los pies, infecciones y daños de los tejidos blandos, lo cual puede llevar a amputación.

Se ha planteado que el dolor neuropático se debe a descargas espontáneas de las fibras sensitivas con un patrón regular o irregular de tipo epileptiforme, semejante al que ocurre en las neuronas corticales durante una convulsión; en ambos casos la descarga es debida a una distribución y activación anormal de los canales de

sodio dependientes de voltaje que se encuentran en la superficie de la membrana neuronal. Estudios realizados con potenciales evocados indican que en la neuropatía diabética existe disfunción de fibras A beta, fibras A delta y de fibras C (Gómez-Barrios 2007).

Clínicamente la NDD se presenta con dolor continuo, usualmente severo, lancinante, con disestesias, exacerbado durante la noche, causando alteraciones del sueño, depresión y disminución de la calidad de vida; llevando al desarrollo de otras complicaciones como alteración del patrón de marcha y formación de úlceras (AVED 2008).

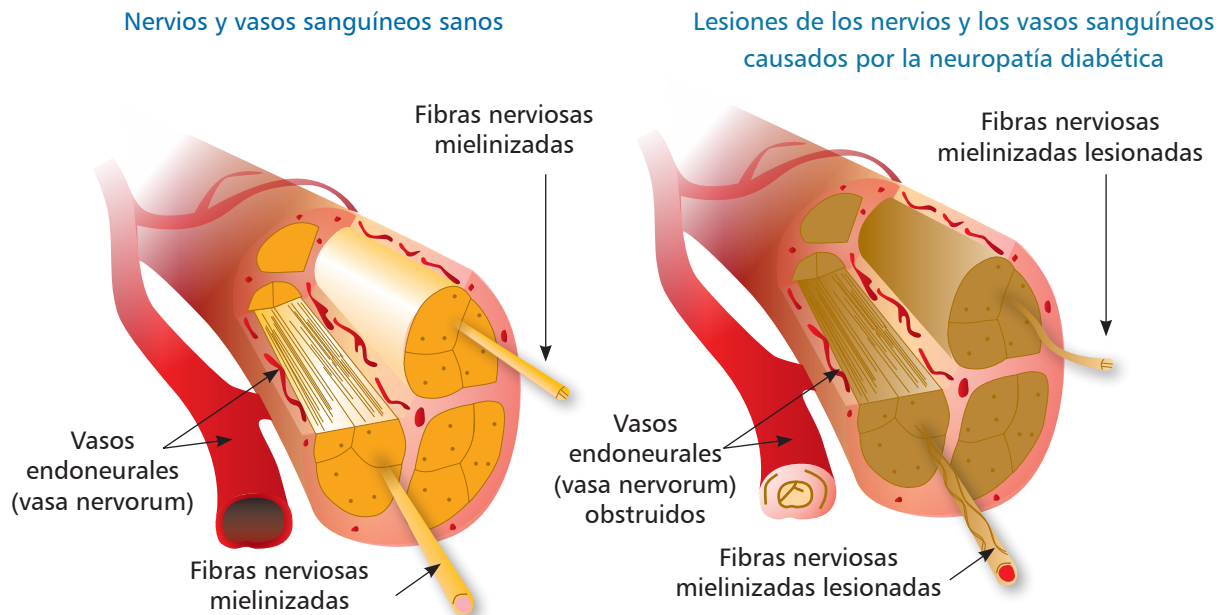
3. Clasificación

La neuropatía diabética agrupa una serie de enfermedades nerviosas que se clasifican así:

- Neuropatía periférica distal (es la más prevalente)
- Neuropatía autonómica
- Neuropatía proximal

La neuropatía distal es la forma más común de las neuropatías diabéticas dolorosas. Es una neuropatía sensoriomotora mixta que afecta fibras pequeñas y grandes, con varios procesos etiológicos y presentación

Figura 1. Anatomopatología de la neuropatía diabética



¿Qué factores conducen al desarrollo de la neuropatía diabética? ¿Es una enfermedad vascular o un trastorno metabólico? Sin duda es una enfermedad en la que confluyen varios factores, el más importante es la obstrucción del suministro sanguíneo al sistema nervioso, esto conduce a isquemia de la mielina y de las fibras nerviosas.

Vinik AI. Diabetic Microvascular Complications Today. 2006;3:23-26.

clínica diferente (AVED 2008). Estos cuadros se pueden presentar con dolor, en tal caso hablamos de neuropatía diabética dolorosa (NDD). El dolor neuropático del paciente diabético es con frecuencia localizado (DNL), esto significa que las características típicas (alodinia, dolor quemante, punzante, lancinante) se manifiestan en una zona corporal bien delimitada. p.e. en áreas cuyo tamaño es igual o menor que un papel carta.

4. Valoración del paciente

La evaluación de los pacientes con neuropatía diabética periférica debe poner especial énfasis en la parte neurológica y vascular:

- características del patrón de marcha
- fuerza muscular
- reflejos osteotendinosos profundos
- sensibilidad superficial y profunda
- sensibilidad vibratoria (palestesia) cuya alteración es uno de los hallazgos más tempranos de la enfermedad.
- análisis de los pulsos periféricos

El diagnóstico se puede apoyar en estudios electromiográficos de los nervios afectados, la enfermedad cursa con reducción de la velocidad de conducción y prolongación de la latencia como consecuencia del daño estructural de los nervios, se afecta más tempranamente la conducción sensitiva que la motora (Barón 2009 a,b, Acevedo 2008).

5. Manejo

El tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa (NDD) se orienta en dos direcciones: (a) control de la enfermedad subyacente, a través del control estricto de la glicemia y (b) la supresión de los síntomas, para lo cual existen varias opciones no farmacológicas (p.e. la rehabilitación tiene un rol importante) y también varias opciones farmacológicas que se pueden usar como monoterapia o terapia combinada [p.e. tramadol, opioides, antidepresivos, antiepilépticos, analgésicos tópicos (lidocaína en parche al 5%)]. El nivel de alivio del dolor que se reporta con estos medicamentos está en el rango del 30% al 50%, lamentablemente estas cifras están lejos de la aspiración de los pacientes (Barón 2009 a,b, Dworkin 2007).

6. Presentación de un caso de neuropatía diabética dolorosa



Resumen de la historia clínica

Mujer de 78 años, con diagnóstico de neuropatía diabética sensitiva distal, se queja de dolor en miembros inferiores, principalmente nocturno, tipo quemazón y con sensación de pinchazos (Ver la localización del dolor en la Figura 2). La paciente tiene como antecedentes importantes diabetes mellitus tipo 2 mal controlada (A1c 10.4%), es obesa y padece de enfermedad coronaria.

Comentario: ¿Por qué un diabético hace neuropatía y cuáles son los factores predisponentes? El estudio EURODIAB (Tefaye 2005) realizado con 1100 personas con diabetes y con seguimiento durante 7 años mostró los factores que aumentan la probabilidad que pacientes con diabetes desarrollen polineuropatía: hipertensión, tabaquismo, aumento o cambio en la hemoglobina A1C, duración de la diabetes, índice de masa corporal, triglicéridos y colesterol elevados (Ver Figura 3).

Es evidente que los factores asociados con aumento de riesgo cardiovascular son los mismos que producen enfermedad microvascular del sistema nervioso periférico propiciando el desarrollo de la neuropatía. De otro lado, tomando datos de la encuesta de Augsburg (Ziegler 2008), que examinó factores que aumentan la probabilidad de desarrollar dolor neuropático en la población general, se encontró que la edad y el peso eran factores de riesgo, pero los mayores contribuyentes eran la presencia de diabetes y de enfermedad arterial periférica. Cuando se analizó la subpoblación diabética el factor más importante es la presencia de enfermedad arterial periférica (Ver tabla 3).

Estos hallazgos son muy importantes para el clínico, pues obligan a revisar si el dolor se origina en claudicación intermitente o en enfermedad vascular periférica o si coexisten el dolor neuropático y el de origen vascular.

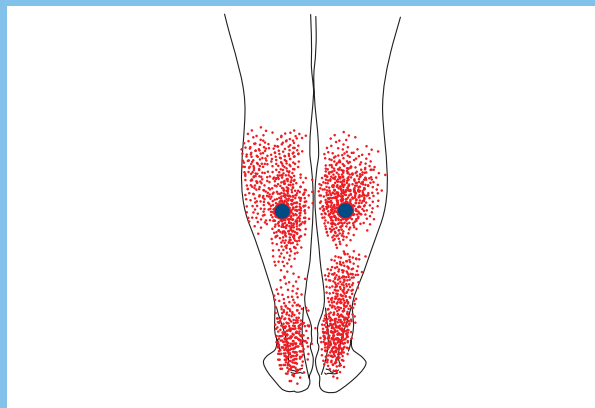
Manejo no farmacológico

El médico recomendó cambios terapéuticos en el estilo de vida.

Comentario: Recientemente se demostró que es posible la prevención de la neuropática diabética y de otras complicaciones de la enfermedad. Así, el control estricto de glicemia, es la medida más eficaz para evitar o retardar la aparición de la neuropatía diabética. Para ello el médico debe conocer el tratamiento adecuado de la enfermedad manteniendo los criterios internacionales de control metabólico.

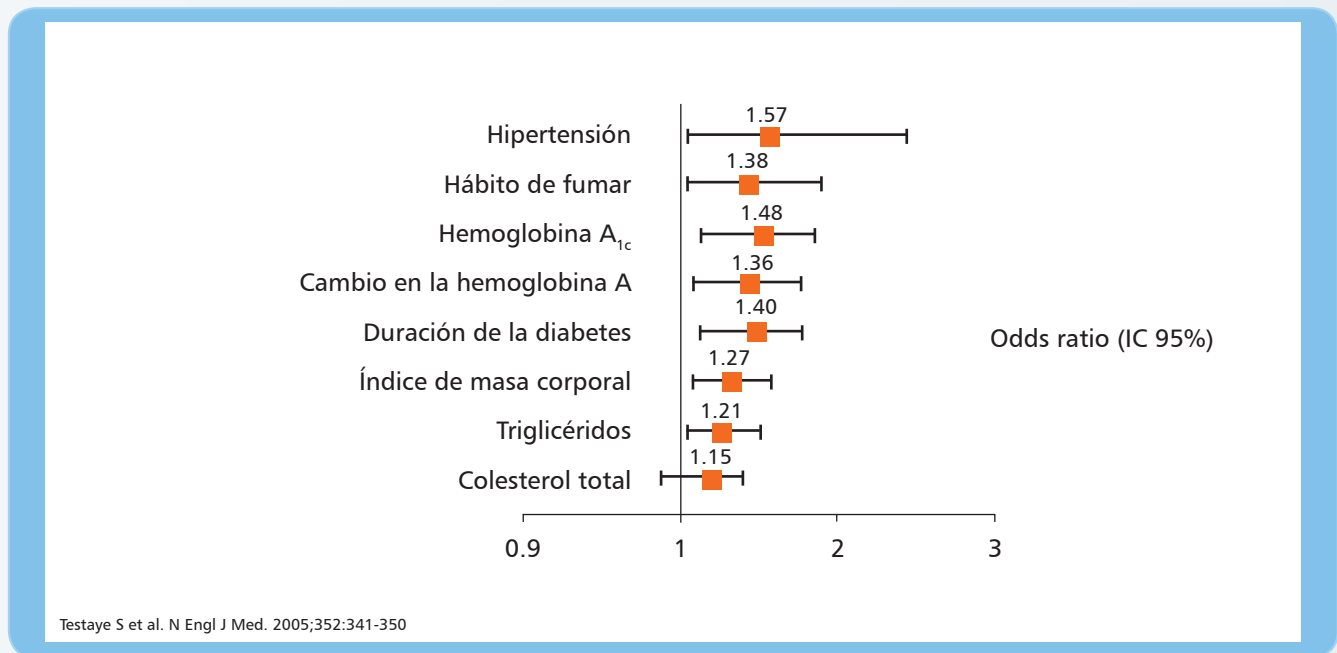
Se deben reforzar las medidas generales basadas en la atención diaria y cuidadosa de los pies, el ejercicio planificado, tratamientos ortopédicos oportunos, adecuada higiene e hidratación de la piel, selección apropiada de medias y zapatos, cuidado de las uñas y sobre todo es necesario insistir en la búsqueda incansable, por parte del binomio médico-paciente, del mejor control metabólico posible (AVED 2008).

Figura 2. Distribución del dolor



Anciana de 78 años con queja de dolor en miembros inferiores, nocturno, referido como quemazón y sensación de pinchazos. La paciente tiene diabetes mellitus tipo 2, es obesa y padece de enfermedad coronaria. El dolor tiene una distribución amplia en forma de "calcetín", pero es más intenso en los puntos coloreados con azul.

Figura 3. Factores de riesgo para el desarrollo de neuropatía diabética



El American College of Sport Medicine hizo un pronunciamiento recomendando la actividad física, (incluyendo entrenamiento de resistencia y aguante), como una de las mejores modalidades terapéuticas para el control de la diabetes tipo 2. Pero a los pacientes que cursan con neuropatía periférica solamente se les recomienda caminar, ya que no pueden realizar actividades que soporten peso. La cantidad de ejercicio debe ser indicado de manera individual dependiendo de la respuesta de cada paciente. Se recomiendan los ejercicios supervisados por el especialista y dependerá de las condiciones del paciente la selección del ejercicio,

frecuencia, intensidad, duración, modo, progresión y limitaciones. En todo momento se debe trabajar en equipo interdisciplinario, incluyendo nutricionistas y modificaciones del estilo de vida (AVED 2008).

Manejo farmacológico

Para el manejo del dolor, la paciente no había recibido ningún tratamiento farmacológico previo. Dado que el dolor es bien localizado (DNL), se inicia manejo con parches de lidocaína al 5%, medio parche en la región posterior de cada pierna (ver Figura 4), dejando los parches por 12 horas, con un período igual de descanso.

Tabla 3. Factores de riesgo para aparición de dolor neuropático

Todos los sujetos (n = 393)	OR (95% CI)	Valor de P
Edad (años)	1.08 (1.02, 1.14)	.0085
Peso (kg)	1.03 (1.00, 1.05)	.0415
Presencia de diabetes	2.61 (1.09, 6.24)	.0305
Enfermedad arterial periférica (ABI < 0.9)	5.72 (2.44, 13.39)	<.0001
Sujetos con diabetes (n=195)		
Edad (años)	1.08 (1.00, 1.16)	.0389
Peso (kg)	1.03 (1.00, 1.06)	.0539
Presencia de enfermedad arterial periférica (ABI < 0.9)	9.27 (3.44, 25.0)	<.0001
Albuminuria (mg/L)	1.19 (0.95, 1.51)	.1378

ABI=índice tobillo braquial; OR =odds ratio; CI= Intervalo de confianza

Ziegler D, et al. Eur j Pain. 2008.07.007

Figura 4. Manejo del dolor con parches de lidocaína en la neuropatía diabética dolorosa



Usualmente se coloca el parche en el área de mayor dolor (Ver también la Figura 2).

Comentario: en la medida que aumenta la disponibilidad de opciones para el tratamiento de la NDD, seleccionar el mejor medicamento para un determinado paciente se vuelve más difícil. Para el proceso de elección el médico debe tener en cuenta no sólo el efecto analgésico, sino también los efectos adversos potenciales y el impacto sobre la calidad de vida. Aunque la FDA solo tiene aprobados tres medicamentos para la NDD, (duloxetina, pregabalina y capsaicina tópica), en la práctica médica son varios los medicamentos que se utilizan para el manejo de la NDD. Estos agentes corresponden a cuatro categorías: antiepilépticos, antidepresivos, opioides y terapias tópicas. El empleo de terapia tópica es claramente la primera elección cuando el dolor es localizado (DNL) y cuando no es conveniente la utilización de analgésicos sistémicos por el riesgo de interacciones indeseables o por la presencia de eventos adversos intolerables (Finnerup 2005, Acevedo 2008).

Evolución del dolor. Al momento de la primera consulta el dolor era insoportable, la paciente registraba una intensidad de 10/10 en la escala visual análoga (EVA). Luego de tres días con los parches de lidocaína el dolor era de intensidad moderada, registraba 5/10. A las tres semanas el dolor era leve (2/10) y a las cuatro semanas el alivio era casi completo.

La paciente recuperó el sueño y se encuentra en rehabilitación (ver Figura 5).

Comentario: En un estudio aleatorizado comparativo con el parche de lidocaína versus pregabalina en pacientes con NDD, los resultados de eficacia fueron similares con ambos productos, pero la tolerabilidad fue significativamente mejor con el parche de lidocaína. Los pacientes usaron en promedio 2,5 parches diariamente (Baron 2009b).

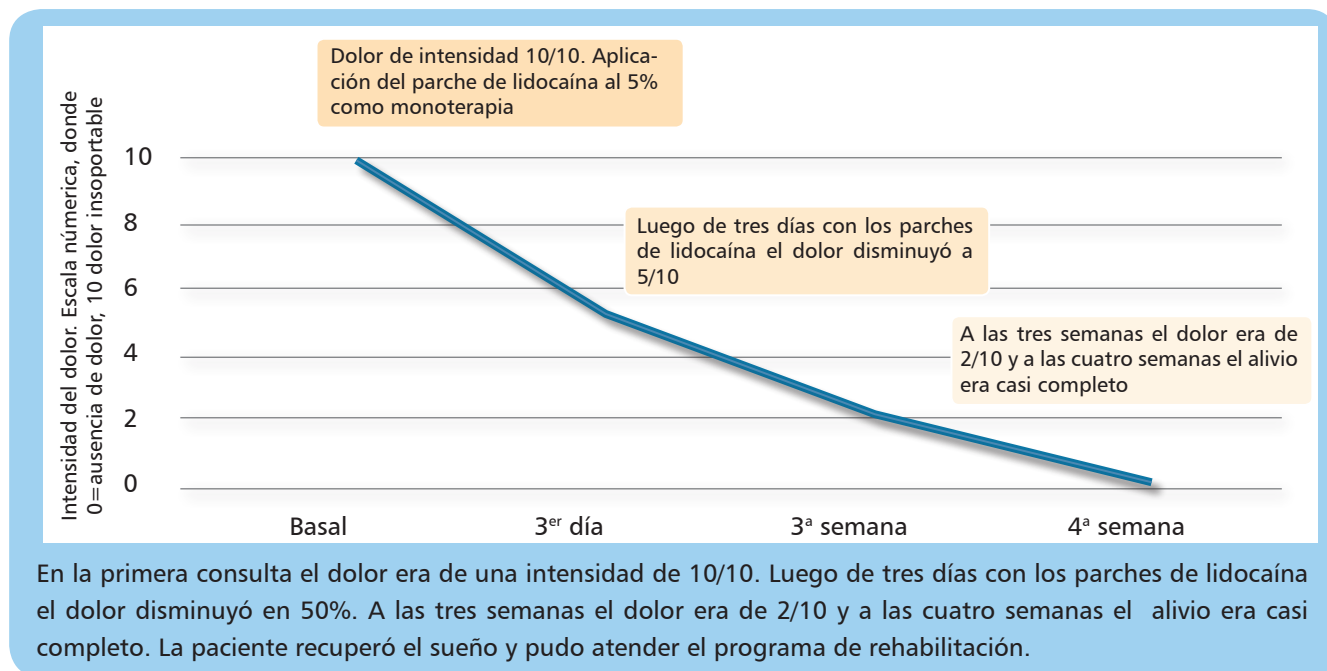
Tolerabilidad. La paciente no manifestó efectos adversos, ni locales, ni sistémicos.

Comentario: La gran fortaleza de las terapias tópicas radica en la seguridad y la tolerabilidad. La baja incidencia de efectos adversos reportados con el parche de lidocaína al 5% comparados con los de pregabalina ayuda a generar un balance riesgo:beneficio a favor de la terapia analgésica tópica.

Caso gentilmente cedido por Dr. Alejandro Díaz Bernier, médico diabetólogo. Universidad Libre de Colombia. Escuela de Graduados - S.A.D. Presidente Federación Diabetológica Colombiana – FDC 2010/2012



Figura. 5 Evolución de la intensidad del dolor



Elementos a destacar del caso

La paciente requería de una cuidadosa selección del analgésico en razón de su edad (el riesgo de trastornos cognitivos relacionados con los gabapentinoides y los analgésicos opioides es mayor en los ancianos) y de la enfermedad coronaria que excluye el uso de amitriptilina u otros antidepresivos tricíclicos. Considerando que el dolor era localizado se optó por terapia tópica, tomando como base la amplia experiencia publicada (Barón 2009 b, c Hernández 2008).

7. Lecciones derivadas del caso presentado

Tema 1. Analgésicos tópicos

Tomados en su conjunto, los agentes tópicos se dividen en varias categorías:

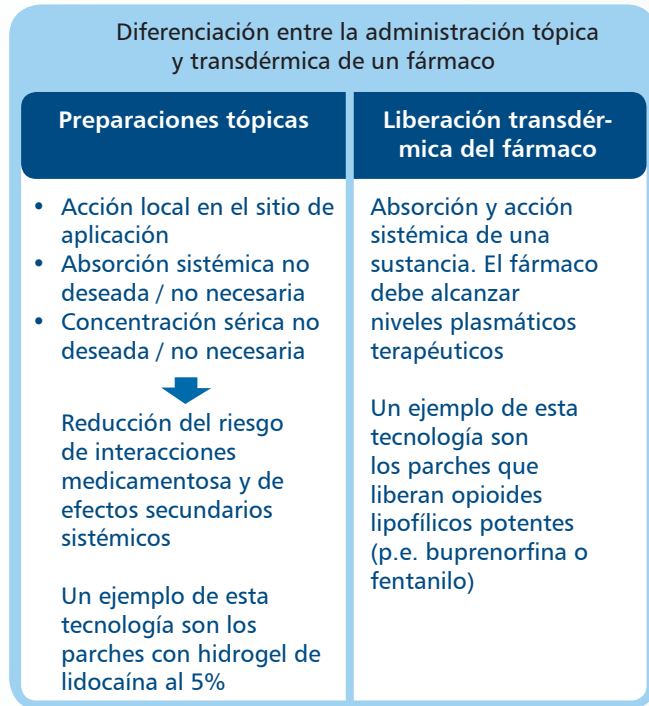
- Primero están aquellos con pruebas sustanciales de eficacia y autorizados con la indicación específica de analgésicos tópicos. En esta categoría están los AINEs en dolor nociceptivo inflamatorio, la lidocaína en parche al 5% para el dolor neuropático localizado (DNL) y la capsaicina.

- En segundo lugar están aquellos fármacos con evidencia clínica y preclínica que sugiere un efecto analgésico tópico probable, pero que carecen de aprobación expresa o desarrollo galénico específico. Este es el caso de los antidepresivos tricíclicos tópicos y de los nitratos.
- En el último grupo están los agentes con un receptor o mecanismo potencial identificado p.e. presencia de receptores periféricos específicos, que ameritan valoración para evaluar si la aplicación tópica puede funcionar o que poseen evidencia anecdótica. Esta categoría incluye opioides tópicos, cannabinoides, antagonistas adrenérgicos y antagonistas del receptor de glutamato.

Tema 2. Racionalidad de los analgésicos tópicos

Cuál es la base racional para seleccionar la vía tópica en el manejo del dolor?. En primer lugar, el objetivo del tratamiento con analgésicos tópicos es maximizar la concentración del fármaco en los tejidos afectados (fibras nerviosas, receptores, etc.) con el fin de optimizar el efecto terapéutico y reducir al mínimo las concentraciones sistémicas del fármaco, atenuando así el riesgo de efectos secundarios y de interacciones farmacológicas. Otro factor a considerar es la satisfacción del paciente, la aplicación tópica del medicamento “en el sitio que duele” es bien aceptada por los pacientes (De León-Casasola 2007).

Figura 6. Aplicación tópica vs. transdérmica



Tema 3. Diferenciación entre administración tópica y transdérmica

La diferencia entre la administración tópica y transdérmica de fármacos, no siempre es clara por parte del médico clínico. La aplicación tópica implica la aplicación directa sobre el área del dolor, buscando solamente efecto local y no sistémico. El uso transdérmico implica la aplicación sobre la piel pero buscando un efecto sistémico, es decir que las concentraciones plasmáticas alcancen un nivel terapéutico a partir de un activo proceso de absorción transdérmica, un ejemplo de esta tecnología son los parches que liberan opioides potentes (p.e. buprenorfina, fentanilo) (ver Figura 6).

Referencias

1. Acevedo J C et al (2008). Guías para el diagnóstico y el manejo del dolor neuropático: Consenso de un grupo de expertos latinoamericanos. Revista Iberoamericana de Dolor 2008;2:15-46 <http://www.revistaiberoamericanadedolor.org/>
2. Asociación Venezolana para el Estudio del Dolor (AVED). (2008) Consenso venezolano sobre dolor neuropático. AVED; 2008: 200 p.
3. Baron R, (2009 a). Neuropathic pain: a clinical perspective. Handb Exp Pharmacol. 2009; (194):3-30.
4. Baron R, et al (2009 b). 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. Current Medical Research and Opinion July 2009 (25) 7:1663-76
5. Baron R, Mayoral V et al (2009 c). Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. Current Medical Research and Opinion. July 2009 (25) 7: 1677-1687
6. Barrett AM. 2007. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. Pain Med. 2007 Sep;8 Suppl 2:S50-62.
7. De León-Casasola O. (2007) Multimodal approaches to the management of neuropathic pain: the role of topical analgesia. Journal of Pain and Symptom Management. Vol. 33 No. 3 March 2007
8. Drew R (2008). The lidocaine patch. Journal of Palliative Medicine. Volume 11, Number 3, 2008. Doi: 10.1089/jpm.2008.9953.
9. Dworkin RH et al (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain 2007 Dec 5; 132(3):237-51. Epub 2007 Oct 24.
10. Finnerup NB et al (2005). Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain 2005; 118(3): 289-305.
11. Gómez-Barrios JV (2007). Dolor neuropático localizado: del origen al diagnóstico. Revista Iberoamericana de Dolor. 2007; 2 (4): 18-23. www.revistaiberoamericanadedolor.org
12. Galer BS et al (2000). Painful diabetic polyneuropathy: Epidemiology, pain description, and quality of life. Diabetes Res Clin Pract 2000;47:123-8.
13. Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, García-Ramos G, Hernández-Jiménez S; Grupo de consenso para el manejo del dolor neuropático. [Practice guidelines for neuropathic pain management]. Rev. Invest. Clin. 2006; 58(2):126-38.
14. Hernández N, et al (2009). Uso de los parches de lidocaína en el alivio del dolor neuropático localizado. Revista Iberoamericana de Dolor. 2009; 4 (1): 13-28 <http://www.revistaiberoamericanadedolor.org/>
15. PAHO 2009. Pan American Health Organization. DIA: A Diabetes Initiative for the Americas <http://www.paho.org/English/HCP/HCN/DiabetesMellitus.htm> Acceso Nov 10 2009
16. Simpson D. (2008). An open-label pilot study of high-concentration capsaicin patch in painful HIV neuropathy. Journal of Pain and Symptom Management. 2008 35 (3): 299-306
17. Tesfaye S 2005. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J of Medicine. 2005; (352) 341-350
18. Vinik A, Simpson DM. 2009. The evolution of the diagnosis and management of painful diabetic peripheral neuropathy. Medscape CME/CE Activity. 09/26/2009 <http://cme.medscape.com/viewprogram/17385>
19. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. Eur J Pain. 2008

Manejo del Dolor. Aprendizaje Basado en Problemas®

Publicación seriada. ISBN: 2027-3339. Este material educativo, destinado a profesionales médicos, está protegido por las leyes de propiedad intelectual. Los casos clínicos discutidos son reales y fueron generosamente compartidos por los médicos tratantes. Las imágenes que acompañan los casos pueden ser de diverso origen y son solamente ilustrativas. La responsabilidad sobre los conceptos expresados es de los médicos editores y no compromete a las instituciones mencionadas en el texto, ni a la editorial, ni a las empresas distribuidoras de este material educativo.

Los autores y la editorial recomiendan que para la prescripción apropiada de analgésicos y de cualquier sustancia mencionada en el texto, se revise la información prescriptiva en las fuentes nacionales autorizadas. Además para la prescripción se deben tener en cuenta las particularidades regulatorias en cada país.

Una publicación de:



www.edifarm.com.ec

Este material educativo cuenta con el aval de:



Sociedad Ecuatoriana para Estudio y Tratamiento del Dolor. Capítulo Guayas www.dolorguayas.com



Asociación Latinoamericana de Farmacología