

GUÍA PRÁCTICA EN EL MANEJO DE LA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA NEURALAD 2010

Editores: Rosas Guzmán J, Odriozola A, Davidson JA.

Participantes: Castro-Martínez MG (México) Costa Gil J (Argentina), Fuente G (Argentina), García de los Ríos M (Chile), Lara A (M), Lopresti A, (Venezuela), Márquez G (Colombia), Mesa PJ (M), Pedrosa H (Brasil), Wachter N(M), Ziegler D (Alemania)

Estimado Colega:

La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) y WorldWide Initiative for Diabetes Education (iniciativa mundial para la educación de diabetes) formaron en el 2008 una sociedad para impulsar la atención y el tratamiento óptimo de la diabetes y la enfermedad cardiovascular en los pacientes de países latinoamericanos por medio de iniciativas educativas para los médicos y los profesionales de la salud.

La Asociación Latinoamericana de Diabetes es una Institución creada para unir a los profesionales de los países del área latinoamericana interesados en la diabetología y que desarrollan su actividad académica, asistencial, de investigación y medicina sanitaria en esta región. En circunstancias especiales puede incorporar a profesionales que no residan ni trabajen en América Latina y que se hayan distinguido por su actividad vinculada a la Diabetes Mellitus. La ALAD ha estado trabajando en la educación médica en Latinoamérica por 39 años y mantiene un programa académico con cada uno de sus delegados y subdelegados en los siguientes países: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela.

WorldWide es una fundación educativa sin ánimo de lucro, que fue establecida en el año 2000. Se dedica a proveer para profesionales del cuidado médico en el mundo entero entrenamiento,

educación e información sobre la diabetes. La meta de WorldWide es guiar el futuro manejo de la diabetes para proporcionar el tratamiento óptimo para todos los pacientes y realzar la educación profesional para los médicos y otros profesionales de la diabetes. WorldWide ha educado a miles de médicos y profesionales del cuidado médico en países asiáticos, europeos, latinoamericanos y norteamericanos.

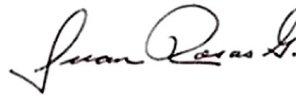
La polineuropatía diabética (PND), es la complicación crónica de mayor prevalencia y la principal determinante del “Pie Diabético”. Los recientes conocimientos sobre su fisiopatología, incluyendo los últimos avances farmacológicos y la expectativa epidemiológica latinoamericana (según la OMS) que pronostica un incremento de 148% de personas con diagnóstico de diabetes mellitus en los próximos 20 años, motivaron la actualización de esta Guía, la cual se espera ayude a una mayor efectividad en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con PND acorde a la realidad latinoamericana. Esta guía colaborará para un mejor diagnóstico y tratamiento, con lo que se elevará la calidad de vida de los pacientes, ahorrará recursos y actualizará los conocimientos de esta complicación tan frecuente.

La ALAD y WorldWide en conjunto desarrollaron para América Latina la “GUÍA PARA EL MANEJO DE LA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA” con la finalidad de mejorar el cuidado de los pacientes que la padecen.

Saludos Cordiales,



Jaime A Davidson, MD, FACP, MACE
President, WorldWIDE



Dr. Juan Rosas Guzman
President, ALAD

GUÍA PRÁCTICA EN EL MANEJO DE LA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA NEURALAD 2010

Editores: Rosas Guzmán J, Odriozola A, Davidson JA.

Participantes: Castro-Martínez MG (México) Costa Gil J (Argentina), Fuente G (Argentina), García de los Ríos M (Chile), Lara A (M), Lopresti A, (Venezuela), Márquez G (Colombia), Mesa PJ (M), Pedrosa H (Brasil), Wachter N(M), Ziegler D (Alemania)

INTRODUCCIÓN

Entre las Neuropatías Diabéticas (ND), la Polineuropatía Diabética (PND) es la complicación de mayor prevalencia secundaria a la Diabetes Mellitus (DM) y el principal determinante del temido “Pie Diabético” (PD). Los avances sobre su fisiopatología, farmacología y la epidemiología en América Latina (AL) que según la Organización Panamericana de la Salud en los siguientes 15 años se incrementará en 64 millones de diabéticos, han motivado la realización de esta Guía.

El concepto moderno de la PND implica que no siempre es una complicación de aparición tardía, por lo que deberá beneficiarse al paciente con un precoz diagnóstico y un adecuado tratamiento. El inicio “silencioso o insidioso” y su insuficiente asistencia, es nuestro gran desafío médico y diabético. Se debe enfatizar el valor de una detallada historia clínica y una cuidadosa exploración física para el diagnóstico temprano de la PND, lo que elevará la calidad de vida del paciente y mejorará el acto médico empleando conocimientos actualizados.

El abordaje de la PND desde la realidad latinoamericana, nos permitirá prevenir sus complicaciones, mejorando la calidad de vida y ahorrando recursos.

Dr. Ariel Odriozola

JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS Y METODOLOGÍA DE LA GUÍA

La elaboración de esta guía para América Latina acerca de la PND, se debe a la disparidad de criterios o desinformación que propician diagnósticos y tratamientos heterogéneos y poco precisos. En el *Evaluations of Quality of Diabetes Care in Latin America and the Caribbean*, se evidenció el contraste en el diagnóstico del PD en AL,¹ por lo que los objetivos de esta guía serán informar, unificar criterios epidemiológicos, de diagnóstico y tratamiento de la PND, aportando bibliografía sobre el nivel de evidencia, las recomendaciones y la metodología, sin considerar costo/efectividad. Quedan excluidas de esta guía las poblaciones pediátrica, de adolescentes y gestantes.

EPIDEMIOLOGÍA

Se revisan algunos casos de prevalencia, modalidades diagnósticas y complicaciones asociadas en algunos países de América Latina.

Argentina: la prevalencia de DM en Argentina es de 8%, y 50% no tiene diagnóstico.²⁻⁴ En el estudio multicéntrico PRAMUDIA se detectaron complicaciones crónicas en 43.9% de pacientes con DM1, en 51.8% con DM2 y en 69% con DM2 tratados con insulina.^{5,6} La PND se halló en 34.7% de la población y las personas con DM2 bajo

tratamiento con insulina fueron las más afectadas (48%).⁷ Se detectó incluso en DM2 con un año de diagnóstico. La macro y microangiopatía, la dislipemia y la hipertensión arterial serían complementarias al componente metabólico en la patogenia de la PND.⁸ El QualiDiab mostró que la PND fue la complicación más común.⁹

Brasil: la prevalencia de la DM en Brasil fue de 7.6% en el área urbana y en población general de 11%.¹⁰⁻¹² Una encuesta nacional determinó que 58.2% padecía complicaciones en los pies.¹³ En el año 2005 la Sociedad de Diabetes de Brasil (SDB) concluyó que a 65% de los pacientes diabéticos no se les había realizado exploración de los pies.^{14,15}

Los datos epidemiológicos variables se deben a la falta de uniformidad del diagnóstico: 30% en hospital y 10% en atención primaria tienen ND.^{16,17} En la década de los años 1980, la ND sensitiva se diagnosticó en 50.9% de los pacientes.¹⁸ Otros datos recientes, basados en la NDS,¹⁹ se encontraron con un rango de 29.3, 45 y 48%.²⁰⁻²² Según los criterios de la ADA (2005), 68.9% tenía ND y 32.4% presentaba pie de Charcot, mientras que 60% con DM1 fueron diagnosticados con neuropatía autonómica cardíaca y 80% con ND.²³

Colombia: la DM afecta a 1.200.000 personas. Se carece de datos epidemiológicos sobre la PND

La constante es la ausencia de exploración y diagnóstico. Hay dificultad para disponer de monofilamentos de 10 g de presión. Existe aquí además el inconveniente de que los conocimientos sobre los mecanismos patogénicos de la PND son limitados.

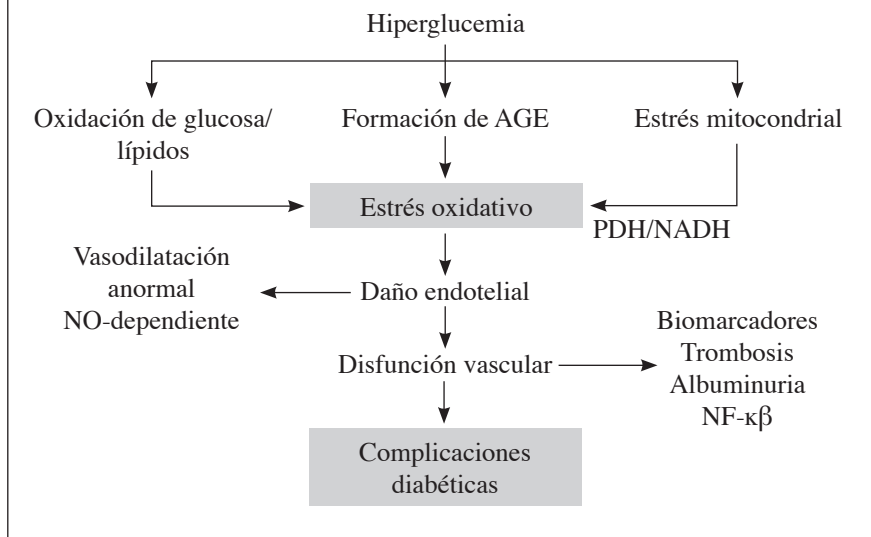
Chile: en el país hay 700,000 diabéticos, de los cuales 1% tiene DM1 y no hay datos sobre tasa de ND. La diabetes es la primera causa de amputación, y las hospitalizaciones por pie diabético duplican los días/cama (14.2) frente a otras complicaciones de la DM (6.7 días/cama).

Sólo 63% de los DM tenía examen neurológico y 36.6% presentaba un alto riesgo. En el área urbano-rural, 37.9% tenía evaluación del pie, y 1.1% tenía lesiones en el mismo. En el año 2005, de los 13,816 pacientes con lesiones del pie por DM, 13% requirió amputación.

México: en México, la DM ocupa el primer lugar en número de defunciones por año, con más de 60 mil muertes y 400,000 casos nuevos anuales.^{24,25} En el 2004, se registraron 65,662 egresos hospitalarios con DM, de los cuales 12,681 se debían a hospitalizaciones por pie diabético con 5,327 amputaciones. En el 2008 se realizaron 6,223 amputaciones en instituciones sanitarias privadas. Los egresos hospitalarios por pie diabético se incrementaron en 10% entre 2004 y 2005. Las amputaciones por diabetes también aumentaron 4% en el mismo periodo.²⁶

Venezuela: la epidemiología de la PND en la población diabética en Venezuela no se encuentra estudiada. Hasta 4.5% de los pacientes al momento del diagnóstico de DM2 ya presenta signo-sintomatología de neuropatía periférica sensorial. La ND es la principal responsable de amputaciones entre los 30 a 65 años: 36.4% corresponde a pie diabético neuropático, 15.6% a pie

Figura 1. El estrés oxidativo juega un papel fundamental en la patogénesis de las complicaciones diabéticas, incluyendo la neuropatía



diabético aterosclerótico y 48% a pie diabético mixto, dependiendo de cual de los dos predomine.

FISIOPATOLOGÍA DE LA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA (PND)

Polineuropatía diabética sensitivomotora (PND-SM)

La hiperglucemia que afecta a los microvasos sanguíneos sería el desencadenante primordial de la PND. Las alteraciones principales son: la reduplicación de la membrana basal, la oclusión vascular que altera la barrera entre las fibras nerviosas, los microvasos del endoneurio y del perineurio.^{27,28} El patrón histopatológico es el descenso en la densidad de las fibras de predominio sensitivas, con degeneración axonal, desmielinización y remielinización.²⁹

El estrés oxidativo posee un papel central en la patogénesis de las complicaciones diabéticas, incluyendo a la PND. La hiperglucemia sostenida produce anomalías moleculares por el aumento en la oxidación de glucosa y lípidos, generando así la formación de productos avanzados de la glica-

ción (AGE) y estrés mitocondrial. De esta forma ocasiona un elevado estrés oxidativo que daña el endotelio y genera la disfunción vascular, favoreciendo las complicaciones diabéticas (figura 1).

Las células endoteliales están limitadas para metabolizar la hiperglucemia en la DM, aumentando la actividad del sistema enzimático en las cuatro vías metabólicas de las que dispone la célula para metabolizarla, por ello aumenta la vía de los polioles (aumento de sorbitol, fructosa y reducción del mioinositol) con elevación del estado osmótico intracelular, del estrés oxidativo y una reducida defensa endotelial.⁵ La glucosamina y el exceso de los prooxidantes de las mitocondrias, lesionan las hélices del DNA, la transcripción genética y las proteínas circulantes que, al alterar la matriz extracelular, facilitan la patología vascular.^{30,31} El estrés oxidativo ocasionado por un exceso de los factores oxidantes sobre los antioxidantes, provoca de esta forma todo el daño biológico oxidativo celular.

La hiperglucemia intracelular sobreactiva la proteinquinasa C (PKC), ésta modifica la expresión de los genes sobreproduciendo sustancias proinflamatorias y protrombóticas en las células

Tabla 1. Valoración clínica semicuantitativa de los principales síntomas en los ensayos clínicos.

Puntuación de todos los síntomas
Total Symptom Score (TSS)

Rasgos del TSS	Terminología EUA
1. Dolor	<i>Stabbing pain</i>
2. Ardor	<i>Burning pain</i>
3. Parestesia	<i>Prickling</i>
4. Adormecimiento	<i>Feeling of being asleep</i>

Frecuencia del síntoma	Intensidad del síntoma (severidad)			
	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Ocasional	0	1.00	2.00	3.00
Frecuente	0	1.33	2.33	3.33
Continuo	0	1.66	2.66	3.66

Tabla 2. Clasificación clínica de la neuropatía diabética^{43,44}

<ul style="list-style-type: none"> • Rápidamente reversible • Neuropatía de la hiperglucemia • Neuropatía de la prediabetes
<ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatías simétricas • Sensitivo-motora (crónica) • Sensitiva aguda • Autonómica
<ul style="list-style-type: none"> • Focal y multifocal • Craneal • Troncal (radiculopatía) • Focal superior e inferior • Motora proximal (amiotrofia)
<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (sobrepuesta)

endoteliales, aumentando las moléculas de adhesión en el plasma. El elevado estado oxidativo altera la producción del óxido nítrico y éste modifica el tono vascular.³⁰ De esta forma se alteran el flujo sanguíneo, la permeabilidad vascular y la angiogénesis, ocasionando oclusión capilar y fibrinólisis. Sumado a todo lo anterior, los AGE que alteran las proteínas intracelulares, además de la acumulación endotelial de aldehydos y la interacción de los AGEs con los RAGE, activan finalmente el estado proinflamatorio y procoagulante, cerrándose así un

estado de retroalimentación que agrava la neuropatía.³²⁻³⁶

DIAGNÓSTICO DE LA PND

El diagnóstico de PND será de exclusión, por lo que se deberá:

1. Diagnosticar la DM o intolerancia a la glucosa: con prueba de tolerancia a la glucosa de dos horas ≥ 200 mg/dL para DM o 140 a 199 mg/dL para intolerancia a la glucosa.
2. Diagnóstico de PND con cuestionarios validados: se recomienda la escala del TSS (*Total symptomatic score*) para el



Figura 2. Monofilamento: áreas de evaluación

diagnóstico inicial y evolutivo, según la intensidad/severidad de los síntomas (tabla 1).

Para el diagnóstico se deben utilizar el monofilamento (sensibilidad a la presión con monofilamento de 10 g), algodón, alfileres, diapason (sensibilidad vibratoria en 1er metatarsiano [diapason de 128 Hz]) y martillo de reflejos (reflejo aquileo); fuerza muscular del tibial anterior y peroneo (caminar de punta y talón).^{14,19,37-42}

Se aceptó para el diagnóstico de PND la clasificación de Dick y Thomas (tabla 2),^{43,44} y fue consensuado el uso del monofilamento para el diagnóstico (figura 2).^{41,42} El diagnóstico de PND debe contar con al menos dos pruebas positivas sensitivas y/o motoras (monofilamento + sensibilidad vibratoria o *pinprick* o reflejos).^{42, 43}

Los criterios para el diagnóstico de PND incluyen:

Síntomas típicos: ardor, dolor punzante, calambres, adormecimiento, alodinia o hiperalgesia. Con frecuencia aumentan por la noche y mejoran con la actividad física.

Signos de déficit neurológicos: disminución o abolición simétrica de la sensibilidad distal (táctil, térmica, vibratoria y dolorosa) de los reflejos tendinosos

distales y de la fuerza muscular distal (presentación tardía)

Alteración electrofisiológica (no indispensable en la práctica clínica). Sólo se emplea para las fibras nerviosas largas mielinizadas sensitivas y motoras o en neuropatía avanzada. Los métodos psicofísicos son las herramientas para diagnosticar el estado de las sensibilidades térmicas y algésicas. Permiten la exploración de la neuropatía de fibras pequeñas.

Se insiste en la revisión de los pies en TODAS las visitas y una exploración física completa (que incluya fondo de ojo) al menos una vez al año. Consulta al especialista en caso de mononeuropatía, neuropatía asimétrica, mononeuropatía craneana, amiotrofia, neuropatía autonómica o si el diagnóstico es incierto o poco concluyente o si modifica su presentación clínica durante la evolución.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA PND

Deberá hacerse con patología inmunitarias (gammopatías, mieloma); endocrinometabólicas (urémica, amiloidosis, hipotiroidismo); infecciosas (herpética, tabes, lepra); nutricionales (deficiencia del complejo B, alcoholismo); hereditarias (síndrome de Pierre Marie Thot); tóxicas (fármacos [isoniacida, hidralazina, nitrofurantoína, disulfiram, vincristina], metales [plomo, oro]); inflamatorias (síndromes paraneoplásicos, patologías reumatológicas).^{19,37-39,45-47}

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA PND

La PND puede presentarse como un proceso doloroso agudo o crónico y/o como un proceso indoloro (pueden sobreponearse entre sí) con resequedad cutánea, úlcera plantar, deformidades y amputaciones. La más común es la dolorosa crónica, con disestesias de predominio nocturno (sensación de hormigueo, ardor,

dolor punzante, etc.) que pueden remitir espontáneamente. Existe una forma dolorosa aguda durante el descontrol metabólico, con hiperestesias difusas y pérdida de peso.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA PND

Por lo anteriormente mencionado, sin duda la prevención es la mejor modalidad terapéutica para la PND. El llevarnos niveles de glucemia a valores lo más cercano posible a lo normal (incluyendo los picos posprandiales), el tratamiento de las comorbilidades (dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo, etc.), aunado a un plan alimentario balanceado y a una actividad física aeróbica regular, deberán fundamentarse como una parte primordial del tratamiento, cuyo objetivo final será: eliminar o reducir los síntomas y los signos previniendo, retrasando o impidiendo la progresión de la PND

BASES FISIOPATOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA PND

El estrés oxidativo es un factor determinante para la patogénesis de la PND, por lo que es prioritario el control de la hiperglucemia.

La fuerte asociación entre la hiperglucemia con el desarrollo y severidad de la PND, se evidencia por su prevalencia en los pacientes con pobre control glucémico. Las metas para el control glucémico recomendadas por la ALAD son: (los valores están en mg/dL):⁴⁸

Metas para el control glucémico: Glucemia en ayunas: NORMAL: Menor de 100, ADECUADO: 70 a 120, INADECUADO: mayor de 120 (a) Glucemia 1 a 2 horas posprandial: NORMAL Menor de 140, ADECUADO de 70 a 140 (b), INADECUADO: mayor de 140 (b) HbA1c (%): NORMAL: menor de 6 (c), ADECUADO: menor de

6.5 (d), INADECUADO: mayor de 7 (d). En adultos mayores debido al riesgo de hipoglucemia, se sugiere que las metas sean menos estrictas

(a) Riesgo de hipoglucemia en adultos mayores, metas menos estrictas.

(b) Glucemia posprandial, menor riesgo de hipoglucemia.

(c) La HbA1c normal según el método de referencia del DCCT que es de 6.1%.

(d) las Asociaciones Internacionales de Diabetes concuerdan en que se baje a menos de 7% y que un valor más alto obliga a actuar para iniciar o cambiar una terapia.

El DCCT demostró que el buen control glucémico retarda la aparición y progresión de complicaciones causadas por la DM1.⁴⁹ Hasta 30% de los pacientes con DM1 desarrolla ND; el pobre control glucémico facilita la aparición del dolor.⁵⁰

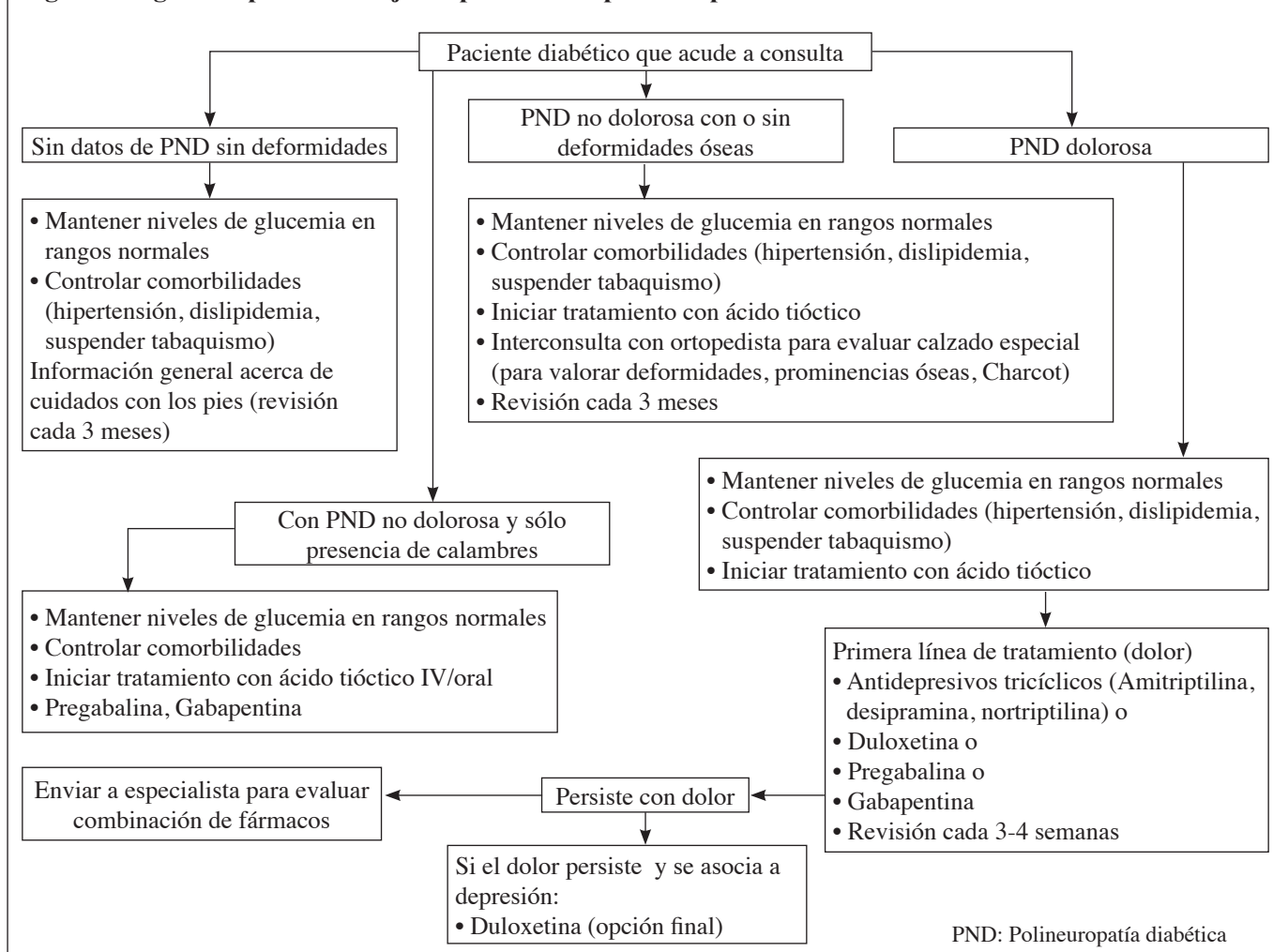
En el UKPDS (pacientes con DM2) la corrección de la glucemia se asoció a la mejoría en la percepción sensitiva.⁵¹⁻⁵² El estudio Steno,⁵³ evidenció una reducción del desarrollo de PND en pacientes con DM2 tratados en forma intensificada con antihipertensivos, hipoglucemiantes orales, ácido acetilsalicílico, hipolipemiantes y antioxidantes.

TRATAMIENTO ETIOPATOGÉNICO DE LA PND (figura 3)

Ácido tióctico

El ácido tióctico reduce los síntomas y mejora los déficit de la PND al reducir el estrés oxidativo celular.^{54,55} El ácido tióctico (600 mg), demostró una clara reducción en los cuatro síntomas cardinales de la PND valorados con el TSS.^{56,57} El metaanálisis de ensayos clínicos controlados del ácido tióctico en PND (*Alpha-lipoic Acid in Diabetes Neuropathy [ALADIN I, ALADIN III], Symptomatic Diabetic Neuropathy [SYDNEY] y Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropa-*

Figura 3. Algoritmo para el manejo del paciente con polineuropatía diabética



thy [NATHAN II]) demostró una respuesta favorable superior en los tratados con ácido tióctico (52.7%) vs placebo (36.9%), además de mejoría en los cuatro síntomas cardinales neuropáticos, en el reflejo aquileo y sensibilidad al tacto (presión y alfiler),⁵⁸ y una significativa mejoría de la neuropatía autonómica cardiovascular diabética.⁵⁹ (El grupo lo recomienda como Nivel A)

Inhibidores de la aldosa reductasa:

Reducen el flujo de glucosa a través de la vía de los polioles. En AL no están disponibles, (tolrestato fue retirado por efectos adversos graves hace más de una década). (El Grupo no recomienda su empleo)

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DEL DOLOR (figura 3)

a) ANTIDEPRESIVOS

Antidepresivos tricíclicos:

Se recomiendan amitriptilina o nortriptilina. La desipramina y la nortriptilina tienen menos efectos secundarios. Amitriptilina: 25 a 150 mg (oral) dosis nocturna.⁶⁰ Presenta frecuentes eventos adversos secundarios en mayores de 60 años; está contraindicada en glaucoma, hiperplasia prostática o arritmias cardiacas.⁶¹

De acuerdo a la Fuerza Europea de Tarea para el tratamiento de dolor neuropático, no necesariamente PND, (T.F.E.U/NPT/no

PND), para este grupo de fármacos el nivel de evidencia (NE) es Nivel A (recomendado como tratamiento de primera línea).⁶²

Inhibidores de la recaptación de serotonina

Son alternativas sólo si los tricíclicos no son tolerados. Puede usarse paroxetina 20 a 40 mg/día (oral), citalopram 20 mg/día (oral), maprotilina y venlafaxina 150 a 300 mg/día (oral). La fluoxetina, no superó al placebo.⁶¹

Inhibidores de la racaptación de serotonina y noradrenalina

Duloxetina: 60 a 120 mg /día (oral).⁶³ Corresponde al (T.F.E.U/NPT/no PND) grupo de fármacos (NE) Nivel A.⁶²

b) **FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES**

Carbamazepina:

Efectos tóxicos limitan su uso. El grupo no lo recomienda como tratamiento de primera línea. (T.F.E.U/ NPT / no PND), grupo de fármacos (NE) Nivel C.⁶²

Fenitoína (difenilhidantoína):

Es una opción para el dolor neuropático en el servicio de urgencias, dosis (IV) 15 mg/kg.⁶³ Sus efectos adversos: estado hiperosmolar y cetoacidosis diabética. El grupo no la recomienda como tratamiento para PND.

Gabapentina:

Dosis: 900 a 3,600 mg/día (oral), es la elección cuando los antidepresivos tricíclicos no son tolerados.⁶⁴ Tiene mecanismo de acción desconocido.^{65,66} El grupo la recomienda como tratamiento de primera línea. (T.F.E.U/ NPT / no PND), grupo de fármacos (NE) Nivel A.⁶²

Pregabalina:

Dosis inicial de 150 hasta 600 mg/día, obtiene hasta 50% en la reducción del dolor. Mejoría desde la primera hasta la 5ª semana. Los efectos adversos son somnolencia, mareo y náusea. El grupo de trabajo lo recomienda como fármaco de primera línea.^{67,68} (T.F.E.U/ NPT / no PND), grupo de fármacos (NE) Nivel A (recomendado como tratamiento de primera línea).⁶²

c) **ANTIARRÍTMICOS**

La lidocaína, con pobre tolerancia y duración limitada. Respecto a la mexiletina, la dosis de 675 mg al día es de acción rápida.⁶⁹ El grupo no los recomienda como tratamiento de primera línea. (T.F.E.U/ NPT/no PND), grupo de fármacos (NE) Nivel C.⁶²

d) **ALFAANTAGONISTAS**

La clonidina de forma tópica u oral es útil por su efecto antiadrenérgico sobre las fibras C. Se utiliza por vía transcutánea pero

tienen importantes efectos secundarios que limitan su uso.⁷⁰

e) **ANALGÉSICOS**

Los antiinflamatorios no esteroideos rara vez son útiles en el tratamiento de la PND. Se han utilizado con cierta eficacia los analgésicos opiáceos.

Tramadol:

Dosis de 50 a 400 mg/día (oral).⁷¹ El grupo no lo recomienda como tratamiento de primera línea; puede combinarse con otros fármacos (antidepresivos o anticonvulsivantes) como fármaco de segunda línea (T.F.E.U/ NPT/no PND), grupo de fármacos (NE) Nivel B (recomendado como tratamiento de segunda línea).⁶²

Oxicodona

El potencial de dependencia limita su uso en esta patología.⁷²

Agentes tópicos.

La capsaicina.⁷³ El grupo no lo recomienda, (T.F.E.U/ NPT/no PND), grupo de fármacos (NE) fue Nivel C.⁶²

En la figura 3 se detalla el Algoritmo del tratamiento de la PND propuesto por NEURALAD. Las combinaciones de fármacos deben reservarse para el especialista. Los pacientes con ND de fibras largas y movimientos atáxicos deberán consultar a un especialista.

Agradecimientos

Finalmente, una mención de reconocimiento especial a todas aquellas personas, que a pesar de las dificultades ocasionadas al coincidir esta reunión con los días de inicio de la pandemia del virus H1N1 en ese entrañable país, mantuvieron su asistencia hasta el día final del NEURALAD en México, haciendo posible desarrollar éstas guías para la PDN en América Latina.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Gagliardino JJ. Evaluations of Quality of Diabetes Care in Latin America. *Rev Panam Salud Pública* 2001; 10 (5).
2. Sereyday MS, González C, Giorgini D, et al. Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes Metab. Diabetes Metab* 2004;30:335-339.
3. Costa Gil JE. XII Congreso Argentino de Diabetes – Octubre 2002
4. Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo – Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. 2006. www.msal.gov.ar.
5. Gagliardino JJ. Glicación, glicosilación y estrés carbonílico: relevancia en las complicaciones vasculares de la Diabetes Mellitus. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 1992;26:39.
6. Olivera EM., *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 1992;26:41-51.
7. Jadzinsky M. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 1992;26:93-96.
8. Grupo PRAMUDIA. X Congreso Argentino de Diabetes. 1996.
9. Gagliardino JJ, et al. *Pan Am J Public Health* 2001,10:309-31.
10. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-1053.
11. Malerbi DA, Franco LJ. Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicentric study of the prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69. *Diabetes Care* 15:1509-1516, 1992.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. Brasília, 2006^a. 56 p (Série A. Normas e Manuais Técnicos). *Cuadernos de Atenção Básica*, n. 16)
13. Brito MG, Gianella D, Faria M, et al. Prevalence of tpe 2 dabetic patients within the targets of care guidelines in daily practice: a multicenter study in Brazil. *Rev Diabetic Stud* (2006) 3:73-78
14. Boulton AJM. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Ver* 2008; 24 (Suppl 1):S3-S6
15. Dissat C. For Informed-Brazilian Diabetes Society site. Available in E-book, 2007.

- Pedrosa, HC. *Neuropatia Diabética*. www.diabetes.org.br
16. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 293: 217-228, 2005
 17. Shaw J, Zimmet P, et al. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews* 1999;7: 245-252
 18. Foss MC, et al. Prevalence of Neuropathy – a hospital population sample. *AMB Rev Assoc Med Bras* 1989 35:179-83
 19. Young MJ, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the UK hospital clinic population. *Diabetologia* 1993, 36 (2):150-154
 20. Pedrosa HC, Gomes EB, Assis MA, Felix MT, et al. Is a mat just a mat? Proceedings: Diabetic Foot Study Group, Chalkidiki, Greece, EASD, 2005
 21. Calsolari MR et al. Prevalence of Foot Problems. *Arq Bras Endocr Metab* 2002; 46 (2): 173-177.
 22. Lima JG, Nóbrega LHC, Jeffcoate W, et al. Type 2 DM in Northeastern Brazil. *Arq Bras Endoc Metab* 1998; 42(5): S111.
 23. Rolim C, Rolim LCSP, Chacra AR, Dib AS. DN. Heterogeneity Type 1 and Type 2 With the Same Pattern of Glycaemic Control. *Diabetes Care* 2006;55:A508
 24. Secretaría de Salud. Estadísticas de mortalidad. Sistema Nacional de Información en salud. 2005. <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>
 25. Secretaría de Salud. Anuarios de morbilidad 1984-2006. Dirección General de Epidemiología. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/index.html>
 26. Secretaría de Salud. Egresos Hospitalarios. Sistema Nacional de Información en salud. 2005. <http://sinais.salud.gob.mx>
 27. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 1415.
 28. Dyck PJ & Thomas PK. *Diabetes Neuropathy* 1999; 290-293.
 29. Dyck PJ, et al. Fiber loss is primary and multifocal in sural nerves in diabetic polyneuropathy. *Ann Neurol* 1986; 19:425, 1986.
 30. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813–820.
 31. Brownlee M. The pathobiology of Diabetic Complications. *Diabetes* 2005; (54): 1615-1625.
 32. Bierhaus A, et al. Diabetes associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor- κ B. *Diabetes* 2001;50: 2792-2808.
 33. Gnerer JP, et al. Wasted away, a *Drosophila* mutation in thriosephosphate isomerasa, causes, paralysis, neurodegeneration and early death. *PNSA* 2006; 103: 14987-14993.
 34. Haslbeck KM, et al. Receptor for advanced glycation end product (RAGE) mediated nuclear factor- κ B activation in vasculite neuropathy; *Muscle & Nerv* 2004; 29:853-860.
 35. Bierhaus A, et al. Activation of the AGE/RAGE/NFKB pathway mediates neuronal dysfunction in Diabetes. *J Clin Invest* 2004; 114: 1741- 1751.
 36. Bierhaus A. Hiperglycaemia induced cellular dysfunction. EASD Congress, Rome; 2009
 37. Mayfield JA, Reiber GE, et al. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:2161-2177.
 38. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguilla M, Smith DG, Lavery LA, Boulton AJM: Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999; 22:157-162.
 39. Abbot CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: Incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002; 19:377-84.
 40. International Working Group on the Diabetic Foot: International Consensus on the Diabetic Foot. Amsterdam, Netherlands, International Diabetes Federation, 1999, 2003, 2007. www.iwgdf.org
 41. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956-962
 42. Boulton AJM, Armstrong D, Albert S, Fryberg R, Hellman R, Kirkman M, Lavery L, Lemaster J, Mills J, Mueller M, Sheehan P, Wukich D. ADA-AACE Task Force. *Diabetes Care* 2008; 31: Suppl 1;1679-1685.
 43. Thomas PK. Classification of the diabetic neuropathies. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D., Eds. Stuttgart, Thieme, 2003, p.175-177
 44. Dyck & Thomas. *Textbook of Peripheral Neuropathy* 4ª ed. 2005
 45. Pham H, Armstrong D, et al. Foot ulcer risk in patient with diabetes: results. *Diabetes Care* 2000; 23:606-11, 2000.
 46. Boulton AJM. Neuropatic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med* 2004; 351:48-55
 47. Boulton AJM. Recent advances in the diagnosis and management in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2004; 27:1458-86.
 48. Roses M, Rosas J. *Presentación Guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2*. Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2008; 18.
 49. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1993; 329: 977-986.
 50. Oyibo SO, Prasad YD, Jackson NJ, Jude EB, Boulton AJ. The relationships between blood glucose and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med*. 2002; 19(10): 870-3.
 51. UK prospective diabetes study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.
 52. UK prospective diabetes study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998, 317:703-713.
 53. Gaede P, Bedel P, Prving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomized study. *Lancet* 1999, 353:617-622.
 54. Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmac* 1997;29(3):315-331.
 55. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995;18:1160-1167.
 56. Ziegler D, Hanefeld MH, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alfa lipoic acid. A 7 month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III study). *Diabetes Care* 1999;22:1296-1301.
 57. Ametov S, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy

- thy are improved with alpha lipoic acid: The SYDNEY Trial. *Diabetes Care* 2003;26:770-776.
58. Zielgler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004;21:114-121
 59. Finnerup et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005
 60. Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-596.
 61. Max MB, Lynch SA, Muir J et al; Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Eng J Med* 1992;326:1250-1256.
 62. Attal N, Cruccu G, Haanpää m, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153.1169.
 63. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116(1-2):109-118.
 64. Gorson KC, Schott C, German R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double-blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, 66:251-252.
 65. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus; a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-1836.
 66. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998, 280:1831-1836.
 67. Freeman et al. *Diabetes Care* 2008 Mar 20
 68. Quilici et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009 Feb 10; 9: 6
 69. Oskarsson P, Ljunggren J, Lins P. Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy: The Mexiletine Study Group. *Diabetes Care* 1997; 20: 1594-1597.
 70. Bernard WD, Lander RD, Covinsky JO: Hypertension caused by clonidine in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21:546-547.
 71. Haraty Y, Gooch C, Swenson M et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50:1842-1846.
 72. Eisenberg, et al. Neuropsychopharmacology. *JAMA* 2005; 293: 3043-52
 73. Zhang WY, Li Wan Po A: The effectiveness of topically applied capsaicin. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:517-522.

Responsable de la redacción y compilación del documento: Paracelsus, S. A. de C. V.