



MAYO
formación

Monografías de la redGDPS



Neuropatía diabética

Coordinador: M. Mata Cases

Autor: L.G. Sánchez Cabrero



Actividad con número de registro 09/024235-MD, acreditada por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries - Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con **0,7 créditos**

Con el patrocinio de
 **almirall**
feel the science

Con el aval de
 **Fundación**
redGDPS
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD

Monografías
de la
redGDPS



Edita:

MAYO

©2019 EDICIONES MAYO, S.A.

Aribau, 168-170

08036 Barcelona

López de Hoyos, 286

28043 Madrid

ISBN: 978-84-9905-259-5

Depósito legal: B-3.748-2019

Reservados todos los derechos. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 7021970/93 2720447).

www.edicionesmayo.es

Monografías
de la
redGDPS



Coordinador

Manel Mata Cases

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Atención Primaria La Mina. Sant Adrià del Besòs (Barcelona)

Neuropatía diabética

Autor

Lucio Gabriel Sánchez Cabrero

Médico de Familia.
Centro de Salud Carballeda Mombuey. Zamora

Índice

1	Introducción	6
2	Definición y epidemiología de la neuropatía diabética	7
3	Fisiopatología y diagnóstico de la neuropatía diabética	7
4	Formas clínicas de la neuropatía diabética	8
5	Mensajes clave	21
6	Bibliografía	22

Introducción

La prediabetes y la diabetes mellitus (DM) son una epidemia mundial, y las complicaciones neuropáticas asociadas crean una carga sustancial tanto para los pacientes afectados como para la sociedad en general. Dada la enorme incidencia de este problema y la falta de terapias efectivas, existe una apremiante necesidad de comprender los mecanismos subyacentes a la neuropatía diabética (ND).

Desafortunadamente, a pesar de décadas de investigación, no existen tratamientos modificables para el dolor neuropático, aparte de adoptar un mejor estilo de vida y realizar un buen control de la DM.

La neuropatía periférica es una enfermedad altamente compleja y prevalente. Más del 8% de la población general tiene neuropatía periférica, cuya proporción aumenta al 15% en individuos de 40 años de edad o más. Al menos la mitad de todos los pacientes diabéticos, incluidos los que presentan DM tipo 1 (DM1), desarrollan algún tipo de neuropatía durante su vida¹.

Las ND son las complicaciones crónicas más prevalentes de la DM. Este grupo heterogéneo afecta a diferentes partes del sistema nervioso y presenta diversas manifestaciones clínicas; el reconocimiento temprano y un manejo adecuado de la neuropatía en el paciente con DM reviste una gran importancia por varias razones:

- La ND es un diagnóstico de exclusión; las neuropatías no diabéticas pueden estar presentes en pacientes con DM y tratarse con medidas más específicas.
- Existen varias opciones de tratamiento para la ND sintomática.
- Hasta el 50% de las ND periféricas pueden ser asintomáticas, por lo que se debe implementar el cuidado preventivo de los pies debido a que los pacientes corren el riesgo de sufrir lesiones graves.
- El reconocimiento y el tratamiento de la neuropatía autónoma diabética (NAD) puede mejorar los síntomas, reducir las secuelas y aumentar la calidad de vida.

La polineuropatía distal simétrica (PDS) y las NAD, particularmente la neuropatía autónoma cardiovascular (NAC), son sin duda las más estudiadas, aunque también existen formas atípicas de ND. Los pacientes con prediabetes también pueden desarrollar neuropatías similares a las que aparecen en la DM.

Debido a la falta de tratamientos dirigidos al daño nervioso subyacente, la prevención es la clave. La búsqueda de síntomas y signos de ND es trascendental en la práctica clínica, ya que detectar las etapas más tempranas de la neuropatía permite una actuación terapéutica más precoz y eficaz. Aunque la detección de formas atípicas de ND puede estar justificada, la PDS y la NAD son las más comunes en la práctica clínica diaria. La evidencia disponible más fuerte respecto a la eficacia del tratamiento corresponde a las formas anteriormente citadas².

Definición y epidemiología de la neuropatía diabética

La ND se define como la presencia de signos y síntomas de disfunción de los nervios periféricos en personas con DM después de haber excluido otras causas. Debemos descartar las neuropatías de origen no diabético (hipotiroidismo, enolismo, déficit de vitamina B₁₂, gammapatía monoclonal, amiloidosis, ingesta de fármacos...).

Las neuropatías son craneales cuando afectan a alguno de los 12 pares craneales, o periféricas cuando afectan a cualquiera de los nervios originados en la médula espinal, desde los segmentos cervicales hasta los segmentos sacros. Con la excepción del primer y segundo par (nervio olfatorio y nervio óptico, respectivamente), los pares craneales se consideran parte del sistema nervioso periférico³.

Entre un tercio y la mitad de los pacientes con DM presentan algún tipo de neuropatía. Actualmente, se considera que hay ND si se observan síntomas clínicos, alteraciones exploratorias o alteraciones electromiográficas (aun cuando el paciente esté asintomático). En general, se cree que un 5% de los pacientes presentará síntomas neuropáticos a los 5 años del diagnóstico, y un 50% a los 25 años. El alcohol, el tabaco y la enfermedad vascular periférica influyen en el desarrollo de la ND⁴.

Fisiopatología y diagnóstico de la neuropatía diabética

Fisiopatología

La causa de la neuropatía se basa en la afectación de la microcirculación⁵.

La disfunción endotelial y la disminución de la secreción de óxido nítrico condiciona la aparición de alteraciones en la vasodilatación y la inhibición plaquetaria. Esto produce la manifestación de factores proaterotrombóticos, con respuestas vasoconstrictoras mediadas por la ciclooxygenasa endotelial. Este aumento del estrés oxidativo en la pared arterial terminará provocando una alteración en la polarización de la membrana, con disfunción de la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa y desacoplando la no sintetasa⁶.

Diagnóstico

La sospecha se establece por los síntomas descritos por el paciente junto con los antecedentes de DM. Los síntomas pueden ser negativos, como ausencia de sensibilidad (anestesia) y disminución de la sensibilidad (hipoestesia), o positivos, como cosquilleo, hormigueos y sensación de acorchamiento (paresias), que pueden llegar a ser de tal intensidad que provoquen un intenso dolor (disestesia)⁷.

La exploración física demostrará la falta de sensibilidad, requiere pocos instrumentos y puede realizarse a pie de cama. La sensibilidad se evalúa testando la sensibilidad vibratoria de forma cualitativa, por comparación entre segmentos simétricos con un diapason de 128 Hz, o cuantitativa, con un diapason de Rydel-Seiffer

de 64 Hz, calibrado en octavas con un punto de corte en 427, o bien con el monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 g. La discriminación de la sensibilidad térmica se analiza con tubos de agua caliente y fría, la sensibilidad algésica con una aguja con presión graduable, y la sensibilidad artrocinética movilizandolos dedos de las extremidades⁸.

Formas clínicas de la neuropatía diabética

Los distintos tipos de ND se detallan en la tabla 1⁹.

Neuropatías craneales

Pueden ser la forma de presentación de la DM en el anciano. La forma más frecuente es la afectación del III par. El dolor retro/periorbitario con irradiación hacia las áreas temporales puede ser el primer síntoma de la neuropatía. No se ve afectada la reacción pupilar, y es un signo muy importante para distinguir la oftalmoplejía diabética de la oftalmoplejía estructural.

La lesión es una oclusión vascular en una neurona interfascicular, y los otros fascículos se hacen cargo de la funcionalidad.

Es un daño autolimitado y la recuperación espontánea se produce antes de transcurridas 6-8 semanas.

Tabla 1. Formas clínicas de neuropatía diabética

Neuropatía somática	Neuropatía diabética autónoma
<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatías craneales • Neuropatías por atrapamiento • Neuropatía proximal (amiotrofia) • Polineuritis distal simétrica 	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación gastrointestinal • Sintomatología genitourinaria • Afectación cardiovascular • Anomalías pupilares • Alteraciones de la sudoración • Hipoglucemias inadvertidas

Neuropatías por atrapamiento

El síndrome del túnel carpiano es 2 veces más frecuente en la población diabética y su mayor prevalencia puede deberse a los traumatismos repetidos no detectados, los cambios metabólicos producidos en la DM o la acumulación de líquido o edema en el limitado espacio del túnel carpiano.

Es más frecuente en mujeres y en personas con obesidad y suele afectar a la mano dominante. El tabaquismo parece ser un importante factor de riesgo para la compresión neural, y ciertos trastornos contribuyen a su aparición, como la artritis reumatoide, la hipertensión, el hipotiroidismo y la acromegalia.

El signo de Tinel (percusión en la muñeca) es positivo en el 61% de los casos, y la prueba de Phalen (flexión de la muñeca) en el 46%; si se deja evolucionar, los signos pueden extenderse a toda la mano o el brazo.

El estudio de conducción nerviosa, dada su elevada sensibilidad y especificidad, es el método más valioso para detectar el síndrome del túnel carpiano.

El tratamiento del síndrome del túnel carpiano implica reposo, inmovilización de la muñeca en posición neutra, administración de antiinflamatorios no esteroideos e inyecciones de corticoides y anestésicos bajo el ligamento. Pueden requerir tratamiento quirúrgico los casos que no responden al tratamiento conservador¹⁰.

Las diferencias más evidentes entre la PDS y las monorradiculopatías se recogen en la tabla 2¹⁰.

Tabla 2. Diferencias entre polineuropatía distal simétrica y monorradiculopatías¹⁰

	Polineuropatía distal simétrica	Mononeuropatía Polineuropatía asimétrica
Inicio	Insidioso	Agudo/subagudo
Distribución	Distal, dependiente de la longitud	Proximal, asimétrica
Signos y síntomas	Síntomas de sensibilidad entre leves y moderados (negativos o positivos) y síntomas motores leves	Síntomas de sensibilidad (dolor positivo) y motores (debilidad y atrofia) graves
Curso de la enfermedad	Progresión lenta	Monofásicas
Control glucémico	Dependiente	Independiente
Duración de la diabetes	Dependiente	Independientes
Asociación con retinopatía y nefropatía	Asociada	No asociadas

Tabla 3. Características clínicas de la neuropatía proximal diabética¹⁰

- Afecta principalmente a ancianos y casi exclusivamente a varones
- Inicio gradual o abrupto
- Empieza con un dolor punzante (como de navaja), con hiperestesia y alodinia
- En la región anterior del muslo, extendiéndose a la parte posterior y bajando por la pierna
- Suele empezar por un lado y luego se extiende al otro
- La pérdida de sensibilidad es atípica
- El dolor va seguido de una considerable debilidad muscular pelvifemoral, con afectación predominante de los músculos del muslo; provoca incapacidad para levantarse de una silla o incorporarse de una postura arrodillada
- Ausencia de los reflejos de la rodilla
- Empieza unilateralmente y se extiende bilateralmente

Neuropatía proximal diabética

La neuropatía proximal diabética es uno de los trastornos más desagradables e incapacitantes de la DM. Fue descrita por primera vez por Bruns y Garland como una debilidad proximal subaguda de la pierna con dolor moderado; el término «amiotrofia diabética» fue acuñado por Garland, en 1961, para subrayar la importante afectación del músculo del muslo. Según los hallazgos clínicos y neurofisiológicos, la misma enfermedad se describió de formas diversas: neuropatía femoral diabética, polirradiculopatía diabética, neuropatía motora proximal y plexopatía lumbosacral diabética. Hoy también se conoce como síndrome de Bruns-Garland.

A pesar de la diversidad en la terminología y de ciertos desacuerdos sobre el complemento y la gravedad de los síntomas y signos, la neuropatía proximal diabética es actualmente una entidad clínica bien conocida y establecida. Las características clínicas más significativas se recogen en la tabla 3¹⁰.

Diagnóstico de la neuropatía proximal

Resulta difícil establecer el lugar exacto de la lesión, pero algunos estudios recientes han clasificado la neuropatía proximal como «neuropatía diabética polirradiculoplexa del plexo lumbosacro», señalando la afectación multifocal de los nervios proximales. De hecho, las enfermedades que deben excluirse son las miopatías proximales (síndrome carcinoide, tirotoxicosis, síndrome de Cushing). El cuadro clínico suele servir para distinguirlas, pero los resultados de la electromiografía suelen aclarar las dudas.

Polineuropatía distal simétrica

La más común de todas las ND es la PDS crónica, que representa aproximadamente el 75%. Una definición simple de PDS en la práctica clínica es la presencia de síntomas y/o signos de disfunción del nervio periférico en personas con DM después de la exclusión de otras causas.

Los estudios experimentales sugieren una patogenia multifactorial de las polineuropatías, pero las causas siguen siendo desconocidas. Una visión predominante de la patogenia, en el contexto de la disfunción metabólica, es que el estrés oxidativo e inflamatorio puede dañar las células nerviosas.

La PDS puede estar presente en, al menos, el 10-15% de los pacientes recién diagnosticados de DM tipo 2 (DM2), con tasas que aumentan al 50% después de 10 años de duración de la enfermedad.

Hay una cierta evidencia emergente de que la PDS puede estar presente en el 10-30% de los sujetos con una tolerancia alterada a la glucosa, también conocida como prediabetes¹¹. Esta alteración es la causa más importante de ulceración del pie, y también un requisito previo para el desarrollo de la neuroartropatía de Charcot¹². Estas complicaciones tardías impulsan el riesgo de amputación, son factores predictores de mortalidad y elevan los costes económicos de la ND.

Este trastorno contribuye de manera significativa a las caídas y fracturas, debido a las disfunciones de fibras pequeñas y grandes más avanzadas, con pérdida de sensibilidad sensorial y propiocepción, discriminación por temperatura y dolor, lo que en última instancia conduce a la inestabilidad, lesiones menores recurrentes y un mayor riesgo de caídas.

Clínica de la polineuropatía distal simétrica

Los síntomas varían según la clase de fibras sensoriales involucradas. Los síntomas tempranos más comunes son inducidos por la participación de fibras pequeñas, e incluyen dolor y disestesias (sensaciones desagradables de ardor). Característicamente, el dolor es lancinante, con sensación de ardor, hormigueo o disparo (como una descarga eléctrica); se asocia con parestesias, presenta diferentes combinaciones y normalmente es peor por la noche. El dolor neuropático puede ir acompañado de una respuesta exagerada a los estímulos dolorosos (hiperalgesia) y al dolor provocado por el contacto (p. ej., con calcetines, zapatos y ropa de cama) (alodinia)¹¹.

La participación de fibras grandes puede causar entumecimiento, hormigueo sin dolor y pérdida de la sensación de protección. Esta falta de protección indica la presencia de PDS y es un factor de riesgo para la ulceración del pie diabético; además, los pacientes también pueden presentar inicialmente un pie insensible y adormecido debido a la pérdida de fibras grandes. Estos enfermos afirman con frecuencia que sienten sus pies como si estuvieran envueltos en lana o que caminan sobre calcetines gruesos. Es la pérdida del «don del dolor», lo que permite a los pacientes con úlceras neuropáticas plantares caminar sobre las lesiones, lo que induce la cronicidad, a menudo complicada por la infección¹³.

Las pruebas clínicas que se pueden realizar para evaluar la función de las fibras pequeñas y grandes distales son las siguientes:

- Fibra pequeña: pinchazo y sensación de temperatura.
- Fibra grande: percepción de vibración, propiocepción, monofilamento de 10 g y reflejos de tobillo.

Se puede usar un diapason de 128 Hz para evaluar la percepción de la vibración. La estimación de la percepción al tacto con un monofilamento de 10 g debe incluir la evaluación del aspecto dorsal del dedo gordo. El monofilamento de 10 g es una herramienta clínica útil principalmente para detectar neuropatías más avanzadas e identificar a los pacientes con mayor riesgo de ulceración y amputación.

Las evaluaciones deben seguir el patrón típico de PDS, comenzando distalmente (el aspecto dorsal del *hallux*), en ambos lados, y moverse de manera proximal hasta que se identifique un umbral sensorial¹⁴.

Diagnóstico, detección y prevención de la polineuropatía distal simétrica

El diagnóstico de PDS es principalmente clínico. Una combinación de sintomatología típica con pérdida sensorial distal simétrica o signos típicos, aunque no haya síntomas, en un paciente con DM es altamente sugestiva de PDS y puede que no requiera una evaluación adicional.

Debemos tener en cuenta que la prueba de monofilamento de 10 g incluida para el diagnóstico de la PDS es diferente de la valoración del «pie de alto riesgo» para la ulceración (complicación tardía de este trastorno); ésta requiere 4 zonas (primera, tercera y quinta cabezas metatarsianas y la superficie plantar del *hallux* distal) y debe realizarse en ambos pies¹⁵.

Las pruebas electrofisiológicas o la derivación al neurólogo rara vez van a ser necesarias para establecer el diagnóstico, excepto en situaciones en que las características clínicas sean atípicas, el diagnóstico no esté claro o se sospeche una etiología diferente. Las características atípicas incluyen un déficit motor mayor que en la neuropatía sensorial, síntomas y signos asimétricos, y progresión rápida.

En todos los pacientes con DM2 se debe evaluar la existencia de PDS en el momento del diagnóstico, y dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico en los pacientes con DM1 y, al menos, 1 vez al año.

Cabría considerar la evaluación de los pacientes con prediabetes y síntomas de neuropatía periférica.

La evaluación debe incluir un historial cuidadoso, así como la valoración de la sensación de temperatura o de pinchazo (función de fibra pequeña) y la sensación de vibración usando un diapason de 128 Hz (función de fibra grande). Todos los pacientes deben someterse a una prueba de monofilamento anual de 10 g para evaluar los pies con riesgo de ulceración y amputación.

La prevención de las ND se centra en el control de la glucosa y las modificaciones en el estilo de vida. La evidencia disponible se refiere sólo a las PDS y las NAC, y la mayoría de los ensayos amplios que han evaluado el efecto del control de la glucosa sobre el riesgo de complicaciones han incluido estas alteraciones como resultados secundarios o como análisis *post hoc* en lugar de como resultados primarios. Además, en algunos de estos ensayos, las medidas de resultado utilizadas para evaluar la neuropatía pueden tener una capacidad limitada para detectar un beneficio, si está presente¹¹.

Tratamiento de la polineuropatía distal simétrica

A pesar de los importantes avances para esclarecer la patogenia de la ND, seguimos teniendo una falta de opciones de tratamiento que modifiquen la historia natural de la PDS.

Al iniciar el tratamiento, un posible objetivo sería la disminución del dolor de, al menos, un 50%. El tratamiento del dolor mejora la calidad de vida del paciente, pero no influye sobre la progresión de la neuropatía. La evidencia actual sobre el tratamiento de la ND dolorosa es limitada, debido a la falta de evaluaciones estandarizadas sobre el dolor, los efectos secundarios de los fármacos y la calidad de vida. La relación coste-eficacia de estos fármacos está poco estudiada, lo cual tiene cada vez más importancia, ya que contribuye a limitar más los recursos sanitarios; por ello, es preciso realizar ensayos clínicos más específicos y de más larga duración¹⁶.

La pregabalina es un fármaco eficaz para el dolor neuropático asociado a la PDS. A este respecto, es el fármaco más ampliamente investigado, y la mayoría de los estudios son positivos sobre la proporción de pacientes que respondieron a él con, al menos, un 30-50% de mejora en el dolor.

La pregabalina, a diferencia de la gabapentina, tiene una absorción lineal proporcional a la dosis en el rango terapéutico, un inicio de acción más rápido y un rango de dosis más limitado, que requiere una titulación mínima. Sus efectos adversos pueden ser más graves en los pacientes de edad avanzada¹¹.

La duloxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Las dosis de 60 y 120 mg/día mostraron cierta eficacia en el tratamiento del dolor asociado a la PDS. En estudios realizados a más largo plazo se informó de un pequeño aumento de la hemoglobina glucosilada en personas con DM tratadas con duloxetina en comparación con placebo¹⁷. Los eventos adversos también podrían ser más graves en las personas mayores, pero pueden atenuarse con dosis más bajas y escalando las dosis progresivamente.

El tapentadol de liberación prolongada es un nuevo analgésico opioide de acción central que ejerce sus efectos a través del agonismo de los receptores opioides μ y la inhibición de la recaptación de noradrenalina. El tapentadol de liberación prolongada fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del dolor neuropático, pero dado el alto riesgo de adicción y las dudas de seguridad que plantea en comparación con una reducción del dolor relativamente modesta, no se recomienda el uso de la liberación prolongada de tapentadol como tratamiento de primera o segunda línea.

La gabapentina ha demostrado su eficacia en varios ensayos clínicos para tratar el dolor asociado a la PDS.

Dado su perfil farmacocinético, la gabapentina requiere una titulación gradual; para que sea clínicamente eficaz, suelen necesitarse dosis de hasta 1.800-3.600 mg, y sus efectos adversos pueden ser más graves en los pacientes mayores.

La amitriptilina, aunque no está aprobada por la FDA para el tratamiento del dolor neuropático, es el más utilizado de los antidepresivos tricíclicos. Muchas guías la recomiendan como tratamiento de primera línea, basándose en algunos ensayos clínicos aleatorizados, ciegos y comparados con placebo, que informaron de una mejora significativa en el dolor neuropático. La efectividad pareció no tener relación con el efecto antidepresivo.

Debido a las preocupaciones sobre su posible cardiotoxicidad, los antidepresivos tricíclicos deben usarse con precaución en pacientes con una enfermedad cardíaca conocida o sospechada.

La venlafaxina, un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina y serotonina, en dosis de 150-225 mg/día, ha demostrado cierta efectividad en el tratamiento de la PDS. Sin embargo, el nivel de evidencia sobre la reducción del dolor es más alto con duloxetina. La venlafaxina puede disminuir el umbral de convulsiones y se recomienda realizar un ajuste gradual para evitar la aparición de eventos adversos al suspenderlo.

El tramadol es un analgésico de acción central, que logra el alivio del dolor mediado por una actividad agonista del receptor opioide μ débil y la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Es un agente eficaz en el tratamiento de la PDS. Aunque tiene un menor potencial de abuso en comparación con otros opioides, debido a estas preocupaciones de seguridad, no se recomienda su uso como agente de primera o segunda línea.

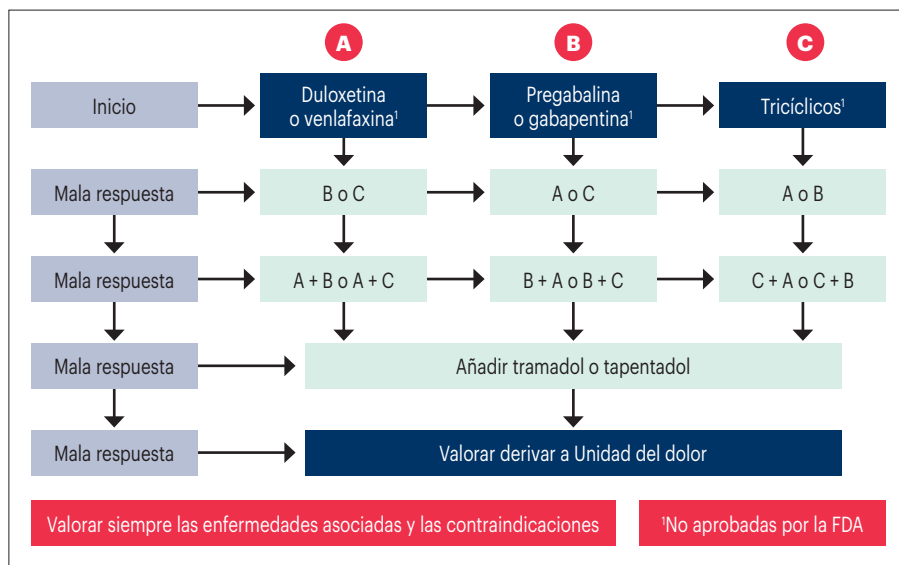


Figura 1. Algoritmo para abordar el dolor en la polineuropatía distal simétrica

La oxiconona de liberación controlada mejoró las puntuaciones de dolor en pacientes con PDS, pero, igual que ocurre con el resto de los opioides, no se recomienda su uso como agente de primera, segunda o tercera línea.

En la figura 1 se muestra un algoritmo que puede ser de utilidad a los profesionales sanitarios para la gestión y el manejo del dolor neuropático en la práctica clínica¹¹⁻²⁵.

Neuropatía diabética autónoma

Entre el 20 y el 40% de los pacientes con DM desarrollará una disfunción del sistema nervioso autónomo. Puede ser una alteración funcional, como la hiperglucemia y la cetoacidosis, o bien una consecuencia de la NAD o vegetativa.

Los síntomas y signos de la NAD se deben obtener cuidadosamente durante la historia y el examen físico. Las principales manifestaciones de esta neuropatía incluyen las siguientes: hipoglucemias inadvertidas, taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, gastroparesia, estreñimiento, diarrea, incontinencia fecal, disfunción eréctil, vejiga neurológica y disfunción sudomotora con aumento o disminución de la sudoración¹¹.

Con la excepción discutible del dolor, las manifestaciones clínicas de la NAD van a ser responsables de los síntomas más molestos y discapacitantes, y de una parte significativa de la mortalidad y la morbilidad asociadas a la enfermedad.

Neuropatía autónoma cardiovascular

La prevalencia de NAC confirmada es de alrededor del 20%, y puede llegar hasta el 65% al aumentar la edad y la duración de la DM. Los factores de riesgo establecidos para la NAC son el mal control glucémico en la DM1 y una combinación de hipertensión, dislipemia, obesidad y mal control glucémico en la DM2. La NAC es un marcador de riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular, y posiblemente un promotor de la progresión de la nefropatía diabética¹⁸.

Además de la edad y la duración de la DM, otros factores de riesgo para la aparición de este trastorno son la presencia de PDS, retinopatía diabética, microalbuminuria o nefropatía diabética e insuficiencia renal.

Las manifestaciones sintomáticas de la NAC incluyen la taquicardia sinusal, la intolerancia al ejercicio y la hipotensión ortostática. La frecuencia cardíaca en reposo es una medida clínica sencilla y fácilmente disponible; la taquicardia puede reflejar la presencia de una disfunción autónoma diabética. Se observó una disminución adicional en la capacidad de ejercicio y la respuesta de la presión arterial en pacientes con neuropatía vagal e hipotensión ortostática. La gravedad de la NAC se correlacionó inversamente con el aumento máximo de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio, lo que sugiere que contribuye a la intolerancia a éste.

La hipotensión ortostática se define como una caída en la presión arterial sistólica >20 mmHg o diastólica >10 mmHg al permanecer de pie, sin un aumento apropiado en la frecuencia cardíaca.

La hipotensión ortostática estuvo presente en el 6-32% de los pacientes diabéticos, y los síntomas de intolerancia ortostática en el 4-18%. Estos síntomas pueden ser

incapacitantes y, a menudo, son una barrera para un tratamiento antihipertensivo eficaz, lo que puede provocar caídas en los ancianos¹⁸.

Está bien documentada la asociación entre la NAC y la isquemia miocárdica silente¹⁹.

En sus primeras etapas, esta neuropatía puede ser completamente asintomática y detectarse sólo por la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda. La enfermedad avanzada puede asociarse con la taquicardia en reposo (>100 lpm) y la hipotensión ortostática.

El tratamiento la NAC se basa en intentar mejorar la hipotensión ortostática y sus molestos síntomas. El primer paso abarca medidas no farmacológicas, como educar a los pacientes sobre ciertas estrategias de comportamiento (movimientos graduales con cambios posturales mínimos y lentos, ejercicios isotónicos leves) y evitar, si es posible, los fármacos que exacerban los síntomas posturales, como los psicotrópicos, los diuréticos y los bloqueadores alfa. El agonista adrenérgico α_1 periférico selectivo midodrina es un fármaco de primera línea para el tratamiento de la hipotensión ortostática, que ejerce un efecto presor a través de la vasoconstricción arteriolar y la venoconstricción de los vasos de la capacitancia.

La 9- α -fluorohidrocortisona es otro fármaco de primera elección que actúa a través de la retención de sodio, junto con un efecto constrictor directo en los vasos parcialmente denervados y un aumento en el contenido de agua de la pared del vaso, que conduce a una menor distensibilidad¹⁸.

Otros posibles tratamientos para la hipotensión ortostática serían la eritropoyetina y la desmopresina.

En resumen, la NAC es un marcador de riesgo de mortalidad, probablemente un factor de riesgo para la morbilidad cardiovascular y, posiblemente, un promotor de la progresión de la nefropatía diabética; además, la hipotensión ortostática se asocia a un pronóstico peor que la neuropatía cardiovascular¹⁸.

Neuropatías gastrointestinales

Las neuropatías gastrointestinales pueden afectar a cualquier porción del tracto digestivo con manifestaciones que incluyen las alteraciones de la motilidad esofágica, la gastroparesia (retraso en el vaciado gástrico), el estreñimiento, la diarrea y la incontinencia fecal.

La gastroparesia tiene su importancia porque puede afectar directamente al control glucémico y causar una variabilidad de la glucosa e hipoglucemias inexplicables, debido a la disociación entre la absorción de alimentos y los perfiles farmacocinéticos, tanto de la insulina como de otros agentes hipoglucemiantes.

La gastroparesia debe sospecharse en individuos con un control glucémico errático o con síntomas gastrointestinales superiores, sin otra causa identificada.

Es necesario excluir las causas orgánicas de la obstrucción de la salida gástrica o la úlcera péptica (mediante una esofagogastroduodenoscopia o un estudio con bario del estómago) antes de considerar un diagnóstico o una prueba especializada de gastroparesia. El estándar de diagnóstico para la gastroparesia es la medición del va-

ciamiento gástrico con la gammagrafía de sólidos digeribles a intervalos de 15 minutos durante 4 horas después de la ingesta de alimentos².

Neuropatías urogenitales

La NAD también puede causar alteraciones genitourinarias, como disfunción sexual y alteraciones vesicales. Los síntomas del tracto urinario inferior se manifiestan como incontinencia urinaria y disfunción de la vejiga (nicturia, micción frecuente, urgencia de micción y flujo urinario débil). La evaluación de la función de la vejiga se debe realizar en individuos con DM que tengan infecciones urinarias recurrentes, pielonefritis, incontinencia o vejiga palpable².

En los hombres, esta neuropatía puede causar disfunción eréctil (DE) y/o eyaculación retrógrada. La patogenia de la disfunción eréctil en la DM es multifactorial, ya que depende de factores orgánicos (que desempeñan un papel importante en esta patología), así como de problemas psicológicos y de relación, que a menudo coexisten.

Los mecanismos propuestos en la génesis de la DE en pacientes con DM estarían representados por la vasculopatía, la neuropatía, la obesidad abdominal, la resistencia a la insulina y el hipogonadismo.

La vasculopatía diabética se relaciona con la macroangiopatía, la microangiopatía y la disfunción endotelial; el daño crónico de la hiperglucemia sobre el endotelio produce una anomalía en su cometido, que se ha sugerido como el vínculo entre la DE y la enfermedad cardiovascular²⁰.

La DE es 3 veces más frecuente en los varones con DM que en los que no presentan esta enfermedad.

Disfunción eréctil: tratamiento

La primera medida que cabría tomar sería la corrección de las causas reversibles de la DE si las hubiera. Además, debemos intentar conseguir un control óptimo de la glucemia (ausencia de hipoglucemias), así como del resto de los factores de riesgo cardiovascular.

También se debe investigar si el paciente está en tratamiento con algún fármaco que pueda afectar a la función eréctil y cambiarlo por otro con menos efectos adversos. Debido a la variedad de tratamientos disponibles, la terapia de la DE debería personalizarse según las quejas del paciente, utilizando el tratamiento que esté más dispuesto a aceptar.

Las intervenciones de primera línea, caracterizadas por su sencillez de administración, reversibilidad, carácter incruento y coste reducido, son los erectógenos orales, los dispositivos de vacío y la terapia psicosexual o de pareja:

- Erectógenos orales. El sildenafil, comercializado en 1998, revolucionó en su momento el tratamiento de la DE. Es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). La inhibición de la enzima provoca un aumento del flujo arterial, lo que origina una relajación del músculo liso, la vasodilatación y la erección del pene. El fármaco

co se absorbe rápidamente con niveles séricos máximos en 30-120 minutos, y la dosis recomendada es de 50 mg 1 hora antes de la actividad sexual (se puede aumentar a 100 mg si no hay respuesta o reducirla a 25 mg si se producen efectos secundarios). Además, tiene indicación en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

El vardenafilo es otro inhibidor de la PDE-5. Alcanza su concentración máxima a la hora de la administración y la dosis inicial es de 10 mg 1 hora antes, con opción de aumentar a 20 mg. Existen presentaciones de 2,5 y 5 mg para pacientes en tratamiento con antirretrovirales. Prolonga el espacio QTc, por lo que debemos tener precaución si se asocia con antiarrítmicos clase IA o clase III; también es conveniente evitar el zumo de pomelo con vardenafilo.

El tadalafilo es el último inhibidor de la PDE-5 en salir al mercado. Tiene una farmacocinética bastante diferente, la concentración máxima se alcanza a las 2 horas de la toma del fármaco y tiene una semivida de 24 horas; por ello, no es un fármaco para tomarlo a demanda como los dos anteriores, sino en previsión de una actividad sexual posterior. La dosis inicial es de 10 mg, pero puede llegar a 20 mg o reducirla a 5 mg según sea necesario. También tiene indicación en los pacientes con hipertrofia benigna de próstata e hipertensión arterial pulmonar.

Estos 3 inhibidores de la PDE-5 tienen en común que son eficaces en el 70% de los pacientes. Todos ellos están contraindicados en pacientes en tratamiento con nitratos, que hayan sufrido un accidente cardiovascular reciente (infarto de miocardio o arritmias intensas en los 6 meses anteriores); también están contraindicados en situaciones de hipotensión, hipertensión grave, insuficiencia cardiaca o angina inestable. Estos 3 fármacos necesitan una estimulación sexual previa para conseguir la erección; la elección del tipo de fármaco va a depender de la frecuencia del coito y de la experiencia personal del paciente con cada uno. Aunque los inhibidores de la PDE-5 fueron introducidos como tratamiento a demanda, en 2008 el tadalafilo también se aprobó para el uso diario continuo, en dosis de 2,5 y 5 mg, ya que se observó que la administración diaria de la dosis fue bien tolerada y mejoró la función eréctil.

El uso diario de tadalafilo es una alternativa a la administración de la dosis a demanda para parejas que prefieren una actividad sexual espontánea en vez de programada y que mantienen relaciones sexuales con frecuencia.

La apomorfina, agonista dopaminérgico, actúa centralmente para mejorar la función eréctil sin afectar a la libido. Se administra por vía sublingual y actúa con rapidez (15 min); su uso se encuentra limitado a casos de DE leve o moderada debido a su reducida eficacia.

- Dispositivos de vacío. Son cilindros de plástico que se colocan sobre el pene, con los que se obtienen erecciones satisfactorias en un 75% de los pacientes. Constituyen un método seguro pero bastante mecánico.
- Terapia psicosexual. Está indicada en los pacientes o las parejas que desean reanudar su actividad sexual después de una abstinencia prolongada.

Los tratamientos de segunda línea están indicados cuando la respuesta al tratamiento de primera línea es parcial o mínima o no se toleran los efectos secundarios asociados:

- Alprostadil intrauretral (prostaglandina E1). Se administra en forma de *pellets* semi-sólidos intrauretralmente; es un fármaco eficaz y bien tolerado. La inyección intracavernosa de papaverina, fentolamina y prostaglandina E1 (PGE1) (solo o en combinación), así como la administración intrauretral de PGE1 son buenas alternativas para los pacientes que no responden a los inhibidores de la PDE-5. Ambas modalidades de tratamiento han demostrado eficacia en la mejora de la función eréctil en pacientes con DM.

Los tratamientos de tercera línea se reservan para situaciones irreversibles, muy cruentas y con grandes complicaciones, como las prótesis quirúrgicas y la cirugía venosa.

Disfunción sexual femenina

Las alteraciones de la esfera sexual también son más comunes en mujeres con DM. Los mecanismos implicados en la disfunción sexual femenina (DSF) incluyen la hiperglucemia, las infecciones, el daño vascular, el daño neurológico y los trastornos hormonales. La hiperglucemia reduce la hidratación de las membranas mucosas vaginales, lo que provoca una deficiente lubricación vaginal y dispareunia. Se ha formulado la hipótesis de que la DSF puede ser la consecuencia de un desequilibrio en los niveles hormonales de las mujeres con DM²².

Resumiendo, la patogenia de la DSF en la DM es compleja; los estudios disponibles no han aclarado todas las vías patológicas involucradas, pues están limitados por los pequeños tamaños de muestra, la falta de definiciones estandarizadas de disfunción sexual, la caracterización inadecuada de la DM con respecto al control glucémico, la existencia de complicaciones y la presencia de depresión. En contraste con lo que se describe en los varones, la función sexual femenina parece estar más relacionada con los componentes sociales y psicológicos que con las consecuencias de la DM²¹.

En la actualidad no disponemos de directrices claras para el tratamiento de la DSF en la DM; por tanto, las posibilidades terapéuticas se refieren a cambios en el estilo de vida, el control óptimo de la DM, la psicoterapia y la administración de fármacos cuando sea necesaria²¹.

El tratamiento de reemplazo hormonal está aprobado para mujeres posmenopáusicas con DSF.

Los inhibidores de la PDE-5, al actuar sobre la relajación del músculo liso (mediada por el óxido nítrico) para aumentar la vasodilatación, podrían mejorar teóricamente la lubricación vaginal y la congestión vulvar; sin embargo, no se han obtenidos grandes resultados con el uso de estos agentes en el tratamiento de los problemas de excitación sexual en las mujeres, probablemente debido a las inconsistencias observadas entre los factores fisiológicos y psicológicos en la respuesta sexual²³.

A modo de resumen, el abordaje y el manejo del tratamiento de la DSF pasa por diversos aspectos:

- Modificación de los factores de riesgo (control de peso, dieta saludable, ejercicio regular...).
- Abordar los problemas psicológicos.
- Psicoterapia conductual cognitiva para trastornos del deseo o vaginismo.
- Terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas.
- Dispositivo de terapia del clítoris para trastornos de excitación u orgasmos.
- Tratamiento de la depresión, si está presente²¹.

Disfunción sudomotora

La alteración sudomotora puede manifestarse como piel seca, anhidrosis o formas de intolerancia al calor. Una variedad poco frecuente de disfunción sudomotora es la sudoración gustativa, una producción anormal de sudor limitada exclusivamente a la región de la cabeza y el cuello, desencadenada por el consumo de alimentos o por el olor a comida. Originalmente, se ha descrito como una alteración exclusiva de la NAD²⁴.

Tratamiento de las neuropatías autónomas

Las alternativas recogidas en la tabla 4⁹ nos pueden ayudar en la toma de decisiones en nuestro día a día respecto a la mejor opción terapéutica en las distintas formas de NAD.

Tabla 4. Tratamiento de la neuropatía diabética autónoma⁹

Problema clínico	Tratamiento
Sudoración gustativa	Evitar el alimento desencadenante Anticolinérgicos. Tricíclicos
Gastroparesia	Fraccionar las ingestas Metoclopramida, domperidona, eritromicina
Diarrea	Colestiramina, loperamida, clonidina
Estreñimiento	Dieta rica en fibra, hidratación Laxantes suaves u osmóticos
Trastornos vesicales	Vaciado vesical frecuente. Maniobra de Credé Autosondaje, control de la infección
Hipoglucemia inadvertida	Autoanálisis diario, objetivos de control más laxos
Impotencia	Vardenafilo, sildenafil. Prostaglandinas intracavernosas Prótesis
Hipotensión postural	Revisar el tratamiento asociado (hipotensores, amitriptilina) Faja elástica abdominal Suplementos de sal. Medidas posturales Medias elásticas Indometacina (25 mg/día). Fludrocortisona

Mensajes clave

-
- 1 En la actualidad no existe un tratamiento específico para la ND, pero un buen control glucémico puede ralentizar su progresión.

 - 2 Hasta en un 50% de los pacientes, la PDS puede ser asintomática, con el consiguiente riesgo de sufrir otras complicaciones.

 - 3 La PDS se puede detectar con pruebas simples y accesibles; las exploraciones neurofisiológicas complejas y la derivación al neurólogo son poco frecuentes.

 - 4 El tratamiento temprano (para ello debemos realizar un diagnóstico precoz) de la neuropatía autónoma va a mejorar los síntomas, disminuir las secuelas y la mortalidad, y aumentar la calidad de vida.

 - 5 Los pacientes con prediabetes también pueden desarrollar neuropatías similares a las que aparecen en la DM.

 - 6 Los inhibidores de la PDE-5 han marcado un antes y un después en el tratamiento de la DE, aumentando considerablemente la calidad de vida de estos pacientes.
-

Bibliografía

1. Feldman EL, Bennett DLH, Nave KA, Jansen TS. News horizons in diabetic neuropathy: mechanism, bioenergetics and pain. *Neuron*. 2017; 93(6): 1.296-1.313.
2. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41 Supl 1: S105-S118.
3. Menéndez Torre E, Barrio Castellanos R, Novials Sardá A. Tratado de diabetes mellitus, SED, 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2017; 619-629.
4. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy (consensus statement). *Diabetes*. 1998; 37: 1.000-1.004.
5. Vas PR, Green AQ, Rayman G. Small fiber dysfunction, micro-vascular complications and glycaemic control in type 1 diabetes: a case-control study. *Diabetologia*. 2012; 55: 795-800.
6. Cameron N, Cotter M. Effects of protein kinase C beta inhibition on neurovascular dysfunction in diabetic rats: interaction with oxidative stress and essential fatty acid dysmetabolism. *Diabetes Metab Rese Rev*. 2002; 18: 315.
7. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005; 28: 956-962.
8. Meijer JWG, Smit AJ, Lefrandt JD, Van der Hoeven JH, Hoogenberg K, Links TPL. Back to basics in diagnosing diabetic polyneuropathy with the tuning fork. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2.201-2.205.
9. Cano-Pérez FJ, Franch J; grupos de la redGDPS de España. Guía de la diabetes tipo 2, 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España, 2011.
10. Vinik A, Mehrabyan A. Tratado de la diabetes mellitus y sus complicaciones (II), 4.ª ed. Barcelona: Editorial Medical Trens S.L., 2005; 299-303.
11. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(1): 136-154.
12. Boulton AJ. The pathway to foot ulceration in diabetes. *Med Clin North Am*. 2013; 97: 775-790. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2013.03.007>
13. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004; 27(6): 1.458-1.486.
14. Tan LS. The clinical use of the 10 g monofilament and its limitations: a review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 90: 1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.06.021>
15. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologist. *Diabetes Care*. 2008; 31(8): 1.679-1.685.
16. Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *BMJ*. 2014; 348: g1799 [DOI: 10.1136/bmj.g1799].
17. Hardy T, Sahson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJ. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycaemic control? *Diabetes Care*. 2007; 30(1): 21-26.
18. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27(7): 639-653. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/dmrr.1239>
19. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1.553-1.579.
20. Guay AT. ED2: erectile dysfunction = endotelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36(2): 453-463.
21. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014; 7: 95-105.

22. Feldhaus-Dahir M. The causes and prevalence of hypoactive sexual desire disorder (I). *Urol Nurs.* 2009; 29(4): 259-260.
23. Chivers ML, Rosen RC. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and female sexual response: faulty protocols or paradigms? *J Sex Med.* 2010; 7(2Pt2): 858-872.
24. Shaw JE, Parker R, Hollis S, Gokal R, Boulton AJ. Gustatory sweating in diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1996; 13: 1.033-1.037.
25. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, et al; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27: 629-638.

quality in Scientific services

Esta monografía está acreditada
como curso de formación continuada
para profesionales médicos

Acceso al curso

www.actualizaciondm2.es

- Introduzca sus datos en el formulario de inscripción para registrarse en el curso.
- Acceda a la monografía en pdf y a su evaluación, compuesta por 10 preguntas con 4 posibles respuestas donde solo 1 es la correcta.
- Para aprobar el curso y descargarse el diploma acreditado deberá contestar correctamente a 8 de las 10 preguntas. Dispondrá de 2 oportunidades.

Periodo lectivo

Marzo 2019 - Marzo 2020

Secretaría técnica

secretaria@actualizaciondm2.es

Tel. 932 090 255

Lunes a jueves: 9.00 a 11.00 h y 15.30 h a 17.30 h.

Viernes: 9.00 h a 11.00 h.

TESAV585

Con el patrocinio de



Con el aval de

redGDPS
Fundación
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD