

Neuropatía: Una complicación dolorosa de la diabetes

Samuel Suarez Mendez⁽¹⁾, Guadalupe Jiménez Domínguez⁽¹⁻²⁾, María Luisa Ramírez Rodríguez⁽¹⁾
Isela Esther Juárez Rojop⁽³⁾, Juan Cuauhtémoc Díaz Zagoya⁽³⁻⁴⁾

Resumen

La diabetes representa un síndrome de enfermedades metabólicas complejas caracterizada por la presencia de la hiperglicemia, que muestra diversos orígenes (deficiencia y/o resistencia de insulina y consecuencias sistémicas del embarazo). Se sabe que la morbilidad y mortalidad de la diabetes es debida al desarrollo de las complicaciones macrovasculares y microvasculares. Sin embargo, la neuropatía diabética genera más hospitalizaciones que las otras complicaciones y es la causa más frecuente de amputaciones y falla autonómica. En ese sentido, la neuropatía diabética es heterogénea por sus síntomas, comprende patrones neurológicos, tiempo, riesgo y alteraciones patológicas que llevan a mecanismos que conducen al daño del nervio. El objetivo de esta revisión es presentar los mecanismos que conllevan a las complicaciones diabéticas, etiopatogenia de la neuropatía diabética y los recientes marcadores terapéuticos para disminuir el dolor en los pacientes con neuropatía diabética. La revisión se basó en publicaciones relevantes que fueron identificadas usando los siguientes términos de búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Ebsco y Web of Science: diabetes, complicaciones diabéticas, dolor y neuropatía diabética. En esta revisión se describen las cuatro vías que conducen a la neuropatía diabética como la vía del poliol, formación de productos de glicación avanzada, activación de proteína cinasa C, que participa en el aumento de enfermedades vasculares y estrés oxidativo. Además, de los agentes farmacológicos principales para el tratamiento del dolor neuropático en la diabetes (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina-adrenalina, anticonvulsivantes y medicaciones tópicas).

Palabras clave: Diabetes, Complicaciones diabéticas, Dolor, Neuropatía diabética.

Summary

Diabetes represents a complex metabolic diseases syndrome, united by the presence of hyperglycemia which shows diverse origins (deficiency and/or resistance of insulin and pregnancy systematic consequences). It is known that morbidity and mortality of diabetes is due to the development of macro and micro vascular complications. However, diabetic neuropathy accounts for hospitalization more frequently than other complications of diabetes that the other complications and is also the most frequent cause of amputations and autonomic failure. In this sense, diabetes neuropathy is heterogenic because of its symptoms, includes neurologic patterns, course, risk, and pathologic alterations which lead to a nerve damage mechanism. The objective of this review is to present the mechanisms that lead to diabetic complications, etiopathogenesis of diabetic neuropathy, and the actual therapeutic markers to diminish pain in patients with diabetic neuropathy. The review was based on relevant publications, which were identified by using the following term in the data base of Pubmed, Ebsco and Web of Science: diabetes, diabetic complications, pain and diabetic neuropathy. In this review is described the for ways that conduct to diabetic neuropathy such as polyol binding, formation of advanced glycation products, cinasa C protein activation which participates in the increasing of vascular diseases and oxidative stress. Moreover, it revises the main pharmacologic agents for the diabetic neuropathy pain treatment (tricyclic antidepressive inhibitors, serotoninine-adrenaline reuptake inhibitors, anticonvulsants, topic drugs).

Key words: Diabetes, diabetic complications, pain, Diabetic neuropathy.

(1) Alumno de la Maestría en Ciencias Básicas Biomédicas de la División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, México. Centro de Investigación, DACS, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT), Villahermosa, Tabasco, 86150, México.

(2) Instituto Mexicano del Seguro Social. HGZ #46, Servicio de Endocrinología. Universidad. S/N. Col. Casa blanca. C.P. 86026. Villahermosa, Tabasco, México. Salud.

(3) División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, México. Investigador Nacional Nivel1.

(4) Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Universidad 3000. Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México, D.F., México. Investigador Nacional Nivel 1.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fecha de recibido: 20 de agosto de 2013 **Fecha de aceptación:** 05 de septiembre de 2013

Dirección para recibir correspondencia:

Samuel Suarez Méndez; dirección: Av. Gregorio Méndez Magaña, # 2838-A, colonia Tamulté, C.P. 86100, Villahermosa, Tabasco.
e-mail: almaysam_88@hotmail.com.

Introducción

La diabetes representa un desorden metabólico, el cual, ha generado una carga económica y problemas de salud en el mundo. De acuerdo a la Federación Internacional de la Diabetes (IDF, siglas en inglés), ésta afecta aproximadamente a 371 millones de personas en el mundo³. La IDF reportó en 2012 que 4.8 millones de personas mueren a causa de la diabetes; esta morbilidad y mortalidad de la diabetes se debe al desarrollo de ambas complicaciones microvasculares y macrovasculares. Se sabe que las complicaciones macrovasculares son más comunes en los pacientes diabéticos, mientras que las microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) pueden afectar tempranamente. Sin embargo, la neuropatía diabética (ND) reporta más hospitalizaciones que las otras complicaciones diabéticas y es la causa más frecuente de amputaciones y falla autonómica^{1,2}.

En México, la Federación Mexicana de Diabetes en el 2009 estimó que para el 2025 existirán en el país 12 millones de pacientes con éste padecimiento³. La diabetes mellitus ocupa el segundo lugar como causa de muerte en personas de 15 a 64 años de edad en el país y en Tabasco alcanzó un índice de 1,742 fallecimientos, considerándose esta patología como un problema de salud⁴.

El objetivo de esta revisión es presentar los mecanismos que conducen a las complicaciones diabéticas, etiopatogenia de la neuropatía diabética y los recientes marcadores terapéuticos para disminuir el dolor en los pacientes con ND. Por lo que, se realizó una búsqueda de la literatura que cubrió desde los años 2008 a 2013. Las publicaciones relevantes fueron identificadas usando los siguientes términos de búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Ebsco y Web of Science: "diabetes, complicaciones diabéticas, dolor y neuropatía diabética".

Estas palabras clave se combinaron para obtener los resúmenes. La búsqueda también implicó la revisión de las bibliografías citadas al final de varios artículos de investigación para identificar reportes adicionales que no se cubrían en la búsqueda electrónica de los resúmenes. Las publicaciones tenían que cumplir con los siguientes criterios de selección: Estudios publicados en revistas indexadas y tener datos independientes.

Diabetes, neuropatía y dolor neuropático

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por hiperglicemia (aumento de glucosa en sangre) resultado de un defecto en la secreción de

la insulina, acción de la insulina, o ambas⁵. El estudio prospectivo Europeo para las complicaciones diabéticas (EURODIA, siglas en inglés) sugieren que la duración de la diabetes, edad, pobre control glucémico, aumento de la presión arterial, aumento de niveles triacilglicéridos, disminución de las HDL, aumento de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), ingesta de alcohol, fumar, aumento de peso, obesidad, retinopatía, nivel socioeconómico bajo y un mal manejo farmacológico aumentan la probabilidad de la ND⁶.

La hiperglicemia provoca daños macrovasculares (infarto al miocardio, accidentes cerebrovasculares y enfermedades vasculares periféricas) y por afectación microvasculares, ocasiona daño a grupos celulares específicos como las células del endotelio vascular en la retina (retinopatía), las células mesangiales en el glomérulo renal (nefropatía), los axones y células de Schwann en los nervios periféricos (neuropatía)^{6,7} (Figura 1). La neuropatía diabética es la complicación dolorosa de la diabetes, esta se define como "la presencia de síntomas o signos de disfunción del nervio periférico en personas con diabetes después de la exclusión de otras causas"⁷.

Los pacientes con neuropatía diabética describen sensaciones de dolor como quemante, punzante, lancinante, hormigueo y calambres en los pies. Además, se sabe que presentan sensaciones dolorosas anormales como dolor espontáneo, parestesias, disestesias, alodinia e hiperalgesia^{8,9}. El dolor es solo una manifestación de la función anormal del sistema nervioso en pacientes diabéticos y la pérdida sensorial es la manifestación más común de la neuropatía, sin embargo, el dolor y la disminución sensorial pueden coexistir en los pacientes. Reportes epidemiológicos estiman que el dolor neuropático ocurre en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 pero se presenta más en la diabetes tipo 2 que en la diabetes tipo 1⁹.

La etiopatogenia de la neuropatía en la diabetes es multifactorial, diversos estudios sugieren que en el estado diabético se produce una falla en el neurotropismo, transporte axonal y expresión de genes a través de cuatro vías. 1) Exceso de glucosa que es desviado de la glucólisis a la vía de polirol. 2) La glucosa puede ser oxidada y formar productos de glucación avanzada (AGEs, siglas en inglés) que alteran la matriz extracelular, activando receptores que producen intermediarios de especies reactivas de oxígeno (ROS; siglas en inglés) y estos alteran la función de proteínas intracelulares. 3) Proteína cinasa C que activa directamente intermediarios glucolíticos o indirectamente como segundo mensajero para hormonas, que llevan al aumento de enfermedades

vasculares, inflamación y estrés oxidativo. 4) Glucólisis parcial que causa acumulación de intermediarios glucolíticos y genera la formación de fructosa-6-fosfato que es llevado a la vía de hexosa, ésta aumenta la enfermedad vascular y genera ROS. Estos factores contribuyen al desarrollo de la degeneración y disfunción del nervio produciendo el dolor neuropático¹⁰.

Estas anomalías metabólicas se llevan a cabo mediante:

1) La activación de la vía del poliol que se caracteriza por la acumulación intracelular del sorbitol, ya que no difunde a través de las membranas, causando un aumento en la presión osmótica intracelular que trae como consecuencia daños a las neuronas. Además, la vía del poliol colabora en el aumento del estrés oxidativo de las células, mediante la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma reducida (NADPH). Posteriormente, por acción de la enzima sorbitol deshidrogenasa (SDH) el sorbitol se transforma a fructosa, esta acumulación de sorbitol y fructosa contribuye a la depleción del mioinositol y taurina, inhibiendo de esta manera la bomba de Na⁺/K⁺-ATPasa, formando como consecuencia la acumulación de Na⁺ intracelular, lo que provoca inflamación axonal, disfunción axón-gliar y reducción en la velocidad de conducción nerviosa^{10, 11}.

2) La hiperglicemia también, puede reaccionar de forma no enzimática con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Estos compuestos forman intermediarios reversibles, una base de Schiff y un producto de Amadori (HbA1c) antes de una serie de reacciones irreversibles que genera productos de glicación avanzada (AGE)¹². La formación de los AGEs precisa de muchas semanas de exposición a la hiperglicemia, por ese motivo se presenta la glucosilación principalmente proteínas de vida prolongada, por ejemplo proteínas estructurales como el colágeno lo que trae consigo: aumento en la rigidez de la pared arterial, se acumulan en los tejidos resistentes a degradación enzimática y contribuyen a producir hipertensión y alteran el tejido vascular^{12, 13}.

Por otra parte, se enlazan a las lipoproteínas (LDL), que quedan retenidas en la pared vascular, lo que facilita la aparición de aterosclerosis y aumentan el grosor de la membrana basal de los capilares, y disminuye la cantidad de proteoglicanos en la membrana basal, con lo que se reduce la carga negativa de esta membrana y aumenta la permeabilidad a las proteínas. Además, los AGEs disminuyen la vasodilatación y aumentan la vasoconstricción. Asimismo, la activación de los receptores para AGE (RAGE) promueven la activación de respuesta inflamatoria, apoptosis, actividad protrombótica, expresión de moléculas de adhesión y vasoconstrictores, y estrés oxidativo^{13, 14}.

3) La activación de PKC induce un decremento en los factores antiateroesclerótico (decremento en la actividad de NOS) e incremento de factores proaterogénico (endotelina-1, TGF-β e inhibidor del activador del plasminógeno-1) lo cual provoca vasoconstricción e hipoxia tisular, además, la producción de proteínas como fibronectina y colágeno tipo IV, y su posterior acumulación en la matriz extracelular, lo que aumenta el espesor de la membrana basal microvascular y modifica su función^{12, 13}.

Las vías descritas anteriormente producen estrés oxidativo en conjunto con la hiperglicemia activando la poli ADP-ribosa polimerasa, este proceso resulta en cambios de la transcripción y expresión de genes, agotamiento de NAD⁺, desviación de intermediarios de la glucólisis a otras vías patogénicas como la vía del poliol, PKC, AGEs, hexosamina, PARP e incremento del mismo estrés oxidativo¹⁵. Estas vías contribuyen de manera directa e indirecta a la degeneración nodal, disfunción axonal, y pérdida neuronal asociada con la neuropatía diabética^{15, 16} (Figura 2).

Existen reportes que otros factores metabólicos inducen a una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos con reducción de precursores de prostaglandinas (PG) especialmente ácido linoleico y PGE₁ la cual participa en la regulación de ATPasa Na⁺/K⁺. Reportes actuales han descrito un aumento general de canales de Nav 1.6-1.8 y CaV tipo L, T y N y una disminución en la expresión y función de los canales de Kv 1.2 en el ganglio de la raíz dorsal (DRG) sugiriendo que estos pueden contribuir a la hiperexcitabilidad del nervio periférico en modelos de diabetes mellitus tipo 1^{15, 16}. Por otra parte, se sabe que la sensibilización central involucra al metabolismo de la glucosa, específicamente la aldosa reductasa en los oligodendrocitos espinales, que conduce a la sobreexpresión de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) responsable de la síntesis de las prostaglandinas E pro-inflamatorias^{8, 12}.

Terapias actuales para el dolor neuropático en pacientes diabéticos

El dolor neuropático afecta la calidad de vida de los pacientes diabéticos; se ha reportado que interfiere con la actividad general, estado de ánimo, la movilidad, el trabajo, las relaciones sociales, el sueño, la capacidad de caminar y disfrutar de la vida^{17, 18}. En la ausencia de un mecanismo patogénico bien establecido para la neuropatía diabética y el dolor en la diabetes, a la fecha no existe una terapia para disminuir el dolor en la ND. La terapia ideal podría estar dirigida a prevenir la pérdida progresiva de la función neural y mejorar los síntomas

dolorosos con mínimos efectos secundarios. Sin embargo, una vez que se presenta el dolor en el paciente diabético las opciones farmacológicas no son específicas para evitar la causa del daño al nervio¹⁸. Actualmente dulotexina y pregabalina están autorizados por la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA, siglas en inglés) para tratar el dolor en la ND. La Asociación Americana de Diabetes (ADA; siglas en inglés) recomienda los antidepresivos tricíclicos como agentes de primera línea, los anticonvulsivos como tratamiento de segunda línea, y los opioides como tratamiento de tercera línea^{19, 20}. La Academia Americana de Neurología proponen pregabalina como tratamiento de primera elección y establece que venlafaxina, duloxetina, amitriptilina, gabapentina, valproato, los opioides (sulfato de morfina, tramadol, oxicodona) y la capsaicina como probablemente eficaces²⁰. Otros estudios recomiendan duloxetina, Oxicodona de liberación prolongada, pregabalina, y los antidepresivos tricíclicos como agentes de primer nivel y la capsaicina tópica y lidocaína como alternativas farmacológicas²¹.

Se sabe que los Antidepresivos tricíclicos (TCAs) inhiben los canales de Sodio y Calcio, adenosina y receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) para disminuir la hiperexcitabilidad neuronal y así disminuir el dolor en la ND^{19, 22}. Por otra parte, los anticonvulsivos (gabapentina y pregabalina) están relacionados con la inhibición a la subunidad α -2 de canales de calcio sensibles a voltaje que actúan en el asta dorsal de la medula espinal y disminuyen los potenciales de acción nociceptivos (dolor)^{18, 23}. Además, gabapentina reduce significativamente el dolor neuropático y mejora el sueño. Pregabalina y Valproato de sodio se sugiere que son eficaces para disminuir el dolor y se debe considerar para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, pero presenta efectos adversos (no favorece el control glucémico y aumenta de peso)^{18, 19, 23}.

Los tratamientos tópicos actuales para el dolor neuropático en pacientes diabéticos incluyen crema capsaicina y parches de lidocaína al 5%. Esta combinación, por una parte Lidocaína bloquea los canales sensibles a voltaje en los nervios dañados y por otra estimula las fibras C para depletar la sustancia P y así disminuir la conducta dolorosa^{20, 21}. Otros agentes: como Dextrometorfano, un antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA), antioxidantes (ácido alfa lipoico), agentes anti-arrítmicos (Mexiltina), ha sido eficaz en aliviar el dolor en la ND²⁰.

Además, los Inhibidores de proteína cinasa C como ruboxistaurina han mostrado que exhiben efectos antioxidantes y reduce el progreso de la neuropatía diabética^{8, 22}. Por otra parte, los Inhibidores de la aldosa

reductasa (ARIs, Fidarestat) actúan sobre la conducción nerviosa y existen evidencias que puede controlar la neuropatía diabética ya que presenta un efecto de leve a moderado en la función del nervio motor en la polineuropatía diabética sensorimotora²³.

Recientemente, los inhibidores de productos finales de glicación avanzada (AGEsI, Benfotiamina,) se ha observado que reduce la formación de los AGEs en los tejidos y disminuye el estrés oxidativo en sujetos con neuropatía diabética^{8, 23}. Así como un Inhibidor de la PARP (Nicotinamida) actúa como un antioxidante en animales diabéticos mejorando las complicaciones de neuropatía diabética temprana. Además, se sugiere que los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (trandolapril) han mostrado una mejoría significativa en la neuropatía diabética¹⁸.

Conclusión

La neuropatía diabética es un desorden que afecta alrededor del 50% de los pacientes diabéticos y resulta en alteraciones de la funcionalidad, humor y sueño. Además, pueden presentar déficit sensorial motor, isquemia cardíaca y disfunción sexual. El tratamiento farmacológico abarca el alivio del dolor y mantenimiento estricto de la glucosa sanguínea, HBA_{1c}, presión sanguínea y lípidos, estos son la clave para prevenir o retardar la neuropatía diabética. Actualmente, las recomendaciones terapéuticas son antidepresivos, antiepilépticos y opioides que muestran eficacia para aliviar el dolor en la neuropatía diabética. Además, se han propuesto otros marcadores terapéuticos como la inhibidores aldosa reductasa, inhibidores de PKC (metabolismo de la glucosa) y AGEs. Sin embargo, falta por explorar experimentalmente otras vías moleculares y celulares que permitan entender los mecanismos patogénicos que unen el señalamiento de la insulina y/o hiperglucemia con la alodinia e hiperalgia en el dolor neuropático, con la finalidad de disminuir el dolor en la ND y ofrecer alternativas terapéuticas para los pacientes diabéticos.

Referencias

1. International Diabetes Federation. IDF. Diabetes Atlas Fifth edition. 2012.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS), 2002.
3. Federación mexicana de la diabetes (FMD), 2009.
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), 2010.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2013; 36; S67-S74.
6. Schoenaker DA, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, Soedamah-Muthu SS; EURODIAB Prospective Complications Study Group Dietary saturated fat and fibre and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2012; 55:2132-2141.
7. Mixcoatl-Zecuatl T and Jolivald CG. A spinal mechanism of action for duloxetine in a rat model of painful diabetic neuropathy. *British Journal of Pharmacology* 2011; 163:159-169.
8. Mixcoatl-Zecuatl T and Calcutt NA. Biology and pathophysiology of painful diabetic neuropathy. *Springer Science* 2013; 15: 13-26.
9. Mahmood D, Singh BK, and Akhtar M. Diabetic neuropathy: therapies on the horizon". *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2009; 61: 1137-1145.
10. Negi G, Kumar A, Joshi RP, Ruby PK, and Sharma SS. Oxidative stress and diabetic neuropathy: current status of antioxidants. *Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology* 2011; 2: 71-78.
11. Obrosova IG. Diabetes and the peripheral nerve. *Biochim. Biophys* 2009; Acta 1792: 931-940.
12. Yagihashi S, Mizukami H, and Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go?. *Journal of Diabetes Investigation* 2011; 2: 18-32.
13. Zenker J, Ziegler D and Chrast R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. *Trends in Neurosciences* 2013; 30: 1-11.
14. Nazıroğlu M, Dikici DM, Dursun S. Role of oxidative stress and Ca²⁺ signaling on molecular pathways of neuropathic pain in diabetes: focus on TRP channels. *Neurochem Res*. 2012; 37:2065-2075.
15. Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist?. *Curr Diab Rep*. 2012; 12:376-383
16. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, and Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The Lancet Neurology* 2012; 11: 521- 534.
17. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes care* 2009; 32: S414-S419.
18. Shakher J and Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2011; 4: 289-305.
19. Page N, Deluca J, Crowell K. inquiry: what medications are best for diabetic neuropathic pain? *J Fam Pract*. 2012; 61:691-693.
20. Bril V, England J, Franklin GM. Evidence-based guideline. Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011;76:1758-1765.
21. Singleton JR, Smith AG. The diabetic neuropathies: practical and rational therapy. *Semin Neurol*. 2012; 32:196-203.
22. Singleton JR, Smith AG. The diabetic neuropathies: practical and rational therapy. *Semin Neurol*. 2012; 32:196-203.
23. Vinik AI, Casellini CM. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013; 6:57-78.

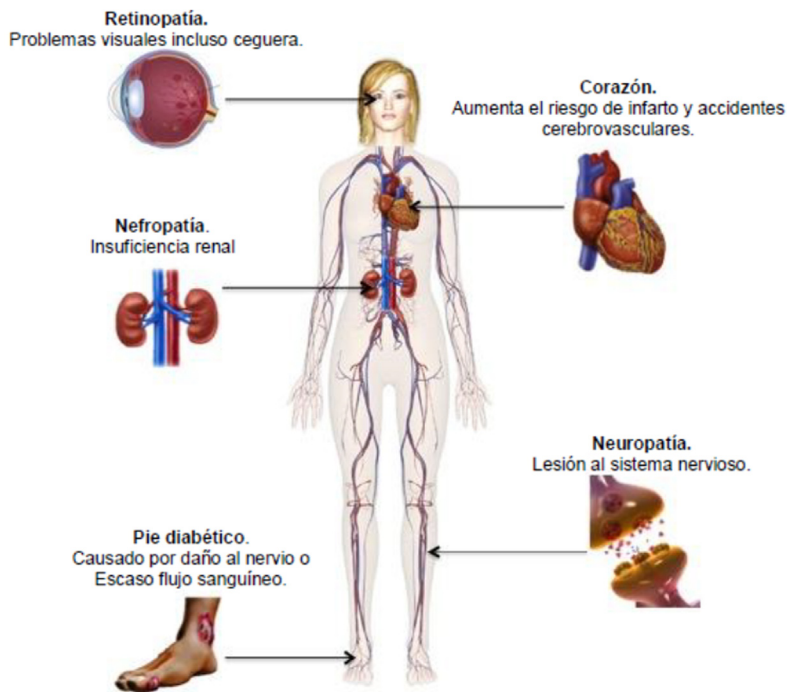


Figura 1. Complicaciones diabéticas en el humano.

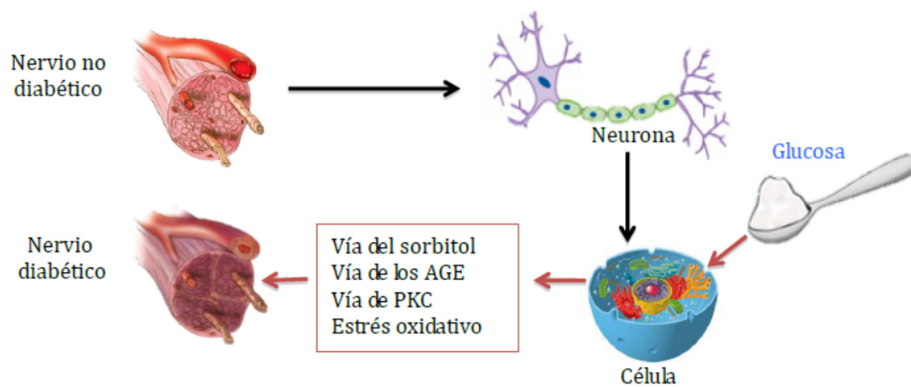


Figura 2. Daño del sistema nervioso inducido por la hiperglicemia crónica. AGE: productos de glicación avanzada; PKC: proteína cinasa C.