



Fundamentación fisiopatológica del tratamiento de la Neuropatía Diabética



Dr. J. M. Cabezas Agrícola

Servicio de Endocrinología/Nutrición



II Reunión de Diabetes y Obesidad . Córdoba, 2 febrero 2008

Hospital Clínico Universitario de Santiago

CLASIFICACIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

A) Neuropatía Dependiente de la longitud del nervio y de la Duración de la DM:

1. PND (Raquídea y Autonómica).
2. Polineuropatía de Fibras Delgadas ←

B) Neuropatía No-Dependiente de la longitud del nervio y de la Duración de la DM:

3. Neuropatía Oculomotora.
4. Radiculoneuropatía Toracolumbar.
5. Radiculoplexoraneuropatía Lumbosacra ←
6. Neuropatías por Atrapamiento (N. Mediano, N. Cubital, N. Peroneo, Otros) ←
7. Neuropatía Isquémica de los Miembros Inferiores.
8. Neuropatía hipoglucémica.

PREVALENCIA PND

. Prevalencias diferentes motivadas por:

1) N° de test empleados

DCCT: Prevalencia al inicio

- 0,3% (examen sensitivo, ROT, síntomas)

- 21% (estudios electrofisiológicos)

2) Selección de pacientes (CAP vs Hospitales; tipo DM; edad al momento diagnóstico)

→ Prevalencia poblaciones hospitalarias: ~ 30%

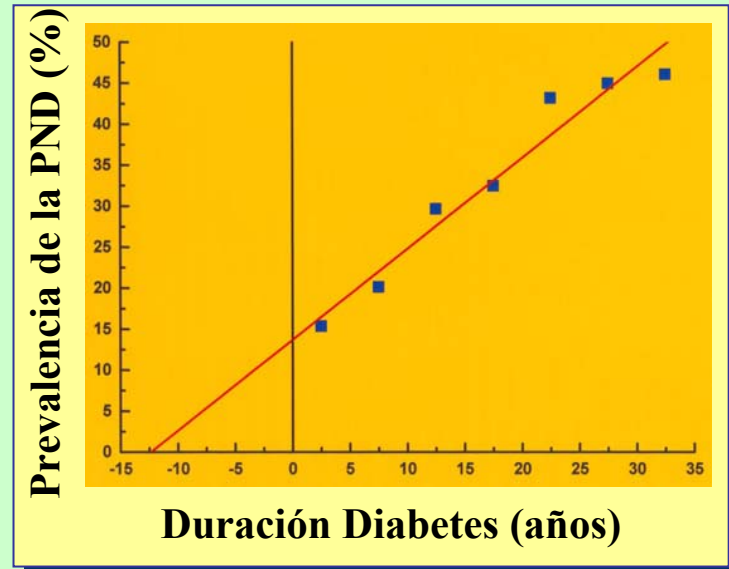
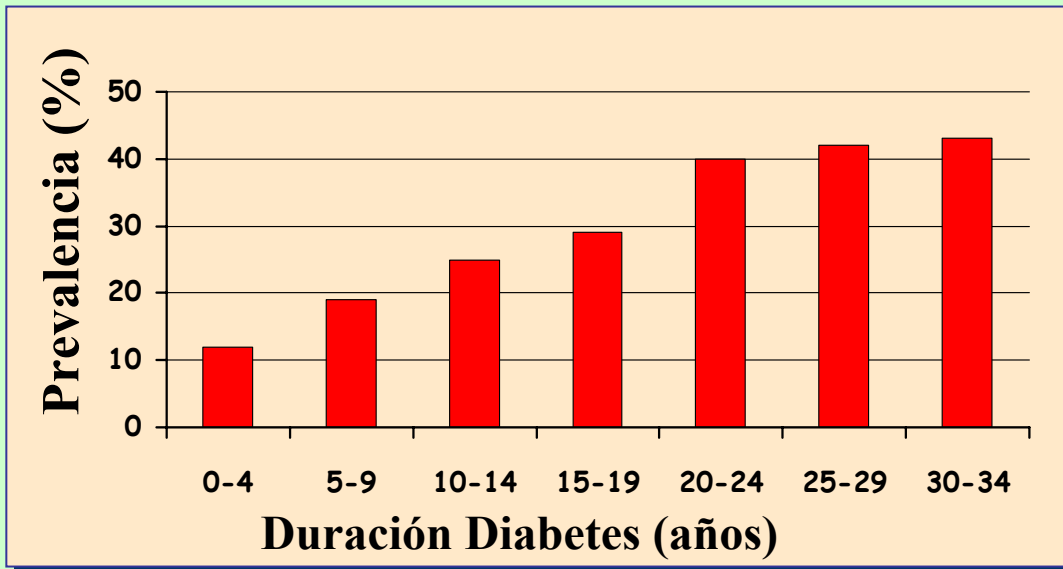
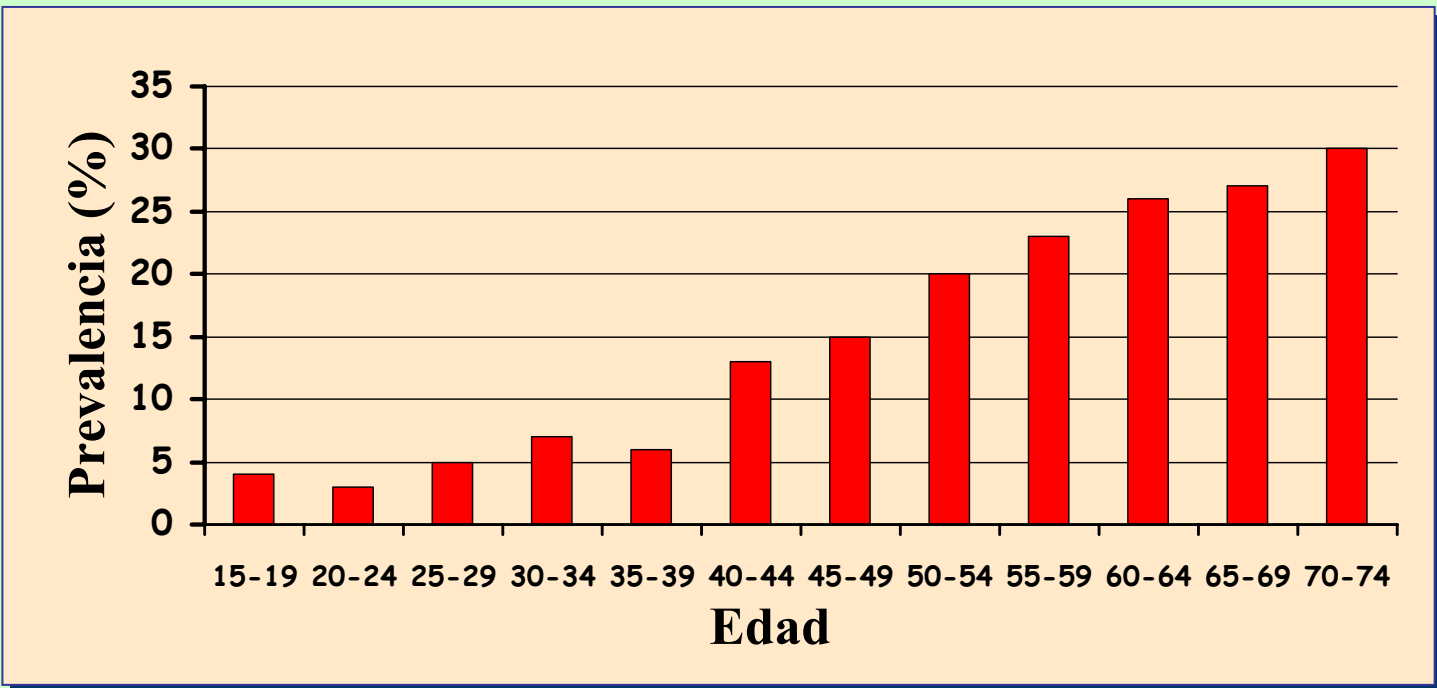
Prevalencia poblaciones CAP: ~ 20%

PREVALENCIA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA

Estudio	Población Diabética	Tamaño Muestra	DM Tipo 1 %	DM Tipo 2 %	GLOBAL	
					Subclínica %	Clínica %
Reino Unido	Hospital	6487	22.7	32.1	—	28.5
Italia	Hospital	8757	—	—	—	28.2
España	CAP* (71%) Hospital (29%)	2664	12.9	24.1	—	22.7
Rochester (USA)	Población Diabética General	380			35.5	14

*CAP: Centros de Atención Primaria

PREVALENCIA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA EN ESPAÑA



Factores de Riesgo para Desarrollar N.D.

Hiperglucemia

Duración de Diabetes

En DM-1 y 2

Otras: HTA, peso-cintura,
TG, tabaquismo, albuminuria

En DM-1
(EURODIAB)

Mecanismos daño Hiperglucemia

Vía POLIOLES

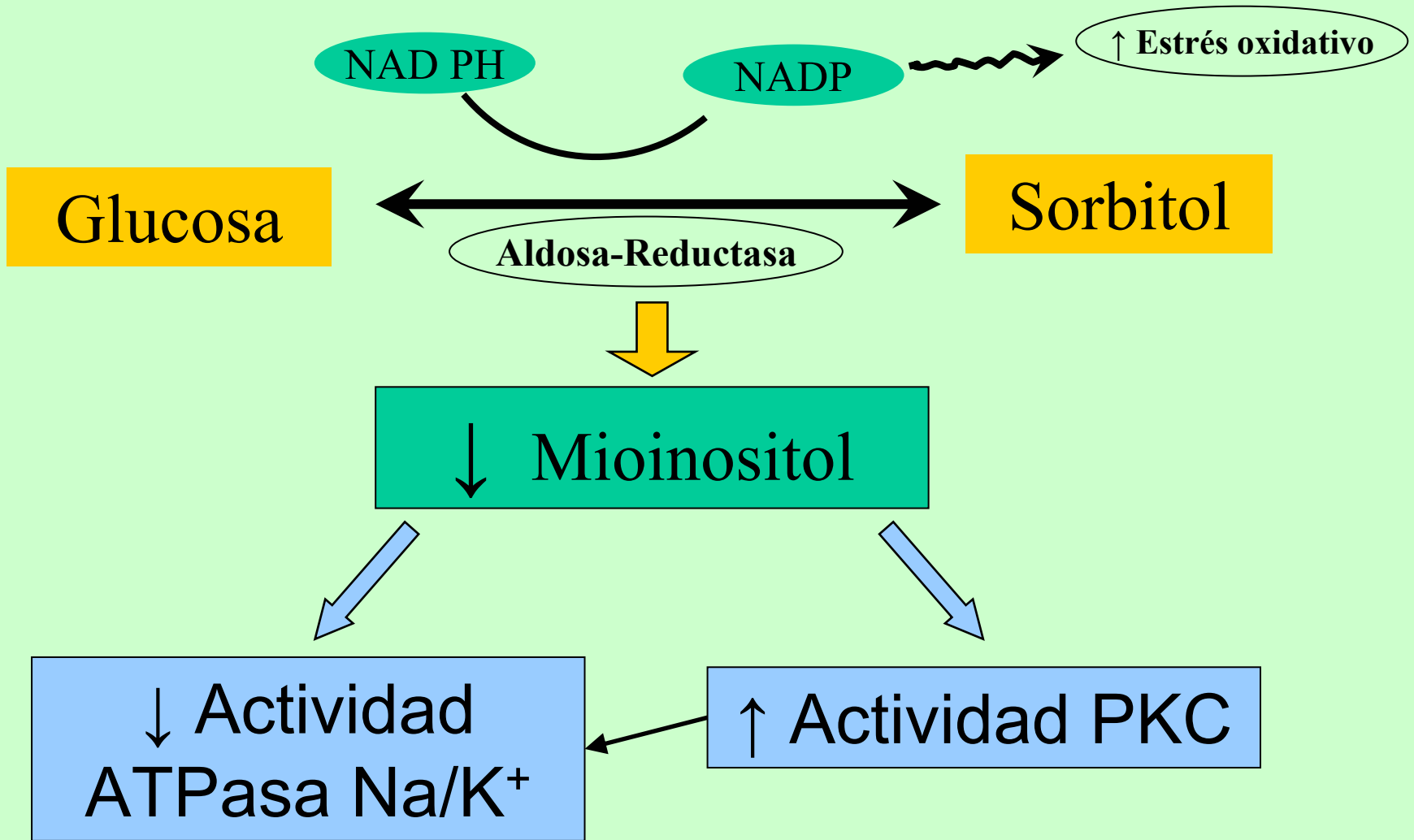
Vía HEXOSAMINA

Glicosilación no Enzimática

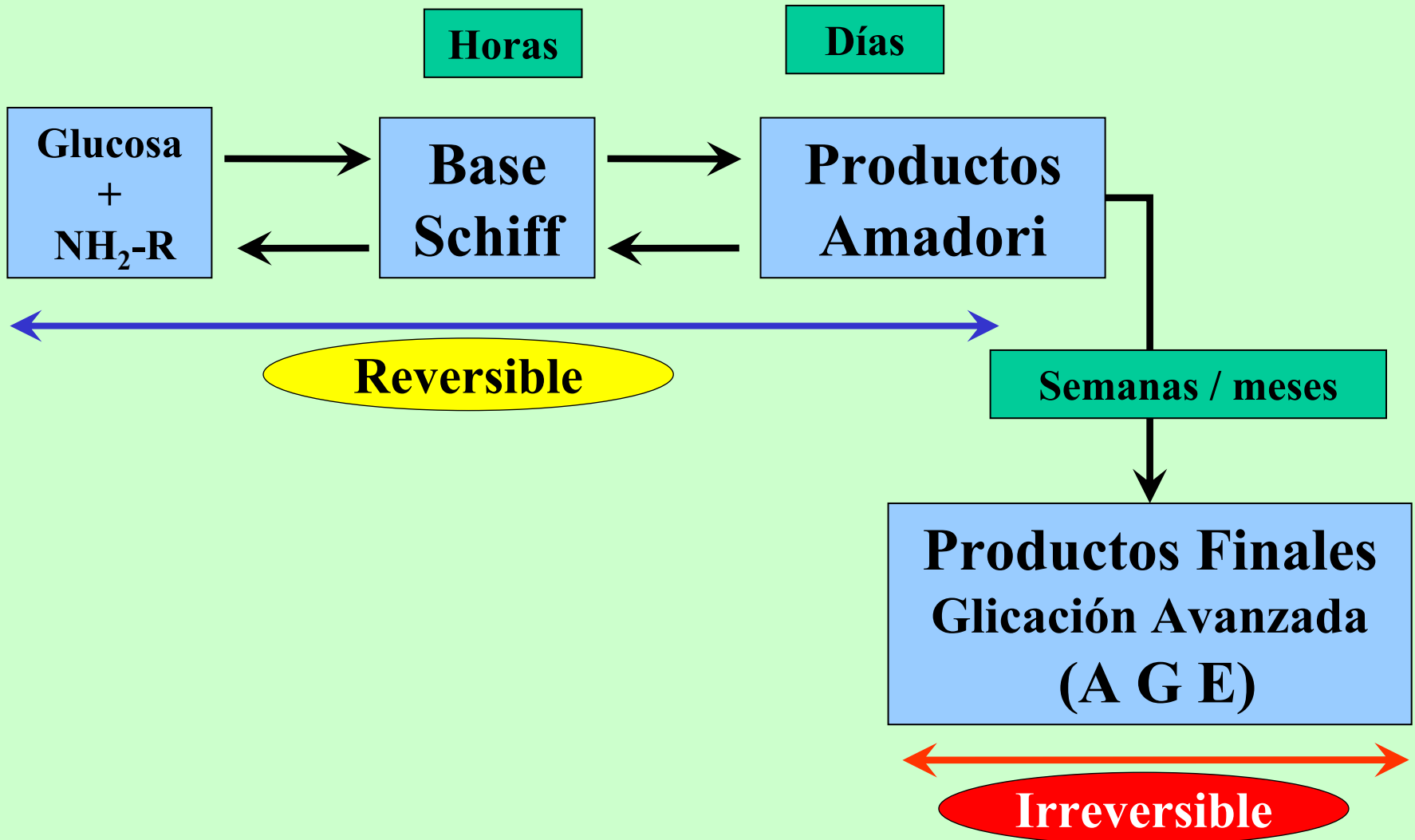
**Activación Proteinkinasa C
(PKC)**

Estres Oxidativo

Via Polioli



Glicación no enzimática



Efectos biológicos de las AGE

Altera viabilidad celular



↑ Crecimiento músculo liso vascular

Trombosis



↑ Expresión moléculas de adhesión

↑ NF- κ B

↑ Factor tisular (procoagulante)

↓ Trombomodulina (anticoagulante)

Permeabilidad celular



↑ Citoquinas proinflamatorias

↑ Permeabilidad células endoteliales

↓ Carga eléctrica membrana basal

Regulación vascular



↑ Destrucción NO

↓ Actividad sintetasa NO

Alteración matriz extracelular

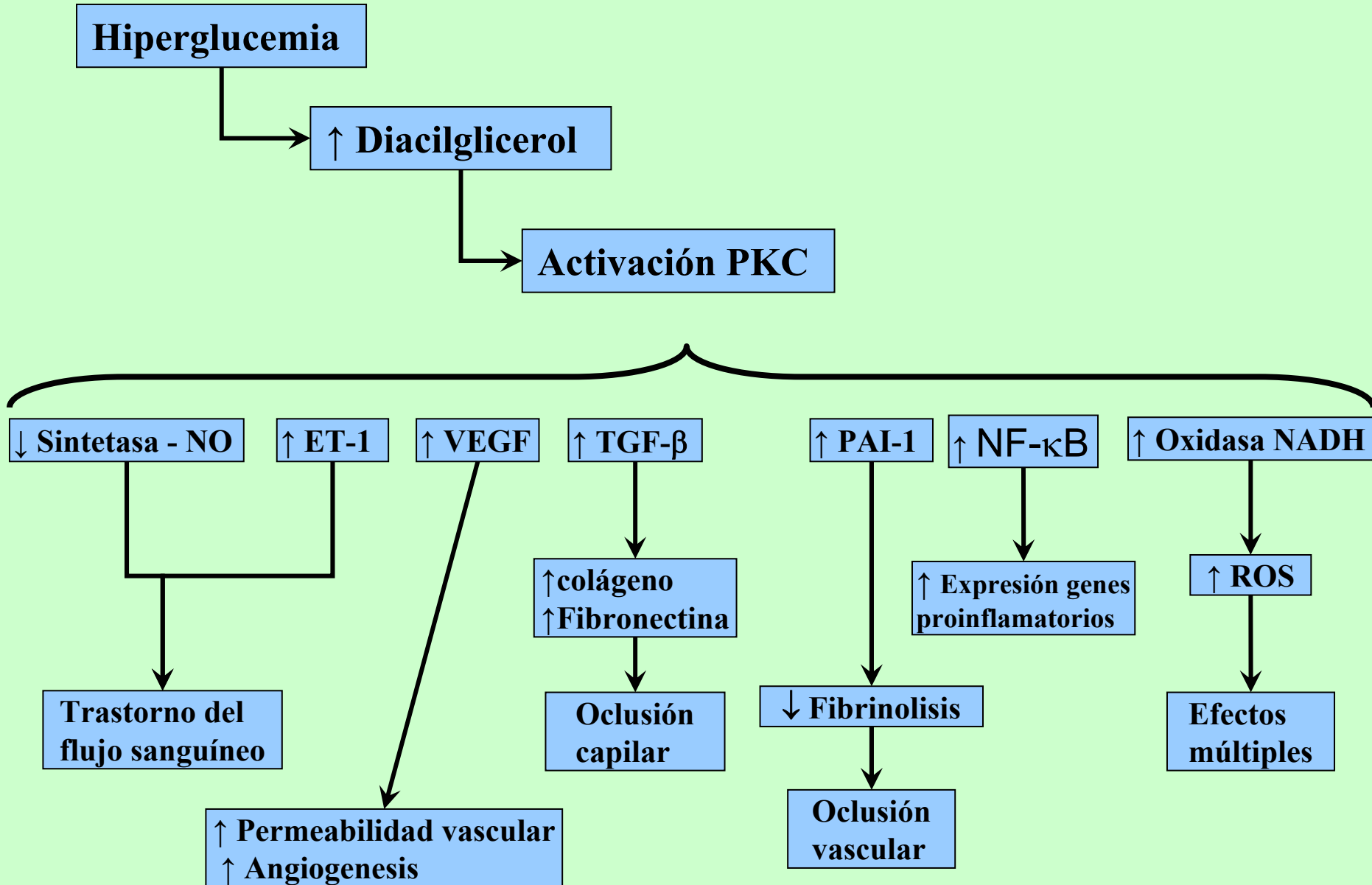


↑ Matriz mesangial

↑ Rigidez pared extracelular

↑ Grosor matriz extracelular

Activación PKC por la hiperglucemia: Consecuencias



Estres oxidativo (I)

Imbalance entre producción de RoS O_2 y las defensas anti-oxidantes

Activación de las señales intracelulares de "estrés"

↑ Productos genéticos que causan daño tisular

Mecanismos de defensa enzimáticos

Radicales libres

Súperoxido O_2^-
Hidroxilo OH^-

→ Súperoxido dismutasa

No Radicales

Peroxido de hidrógeno H_2O_2
Peroxinitrito $OONO^-$

→ Glutación peroxidasa, catalasa

Lesiones producidas:

● Superóxido

→ NO (óxido nítrico)

→ $OONO^-$ (peroxinitrito)

● ↓ Actividad enzimática

↑ Peroxidación Lipídica

↓ Bioactividad NO

Activación enzima nuclear poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP)

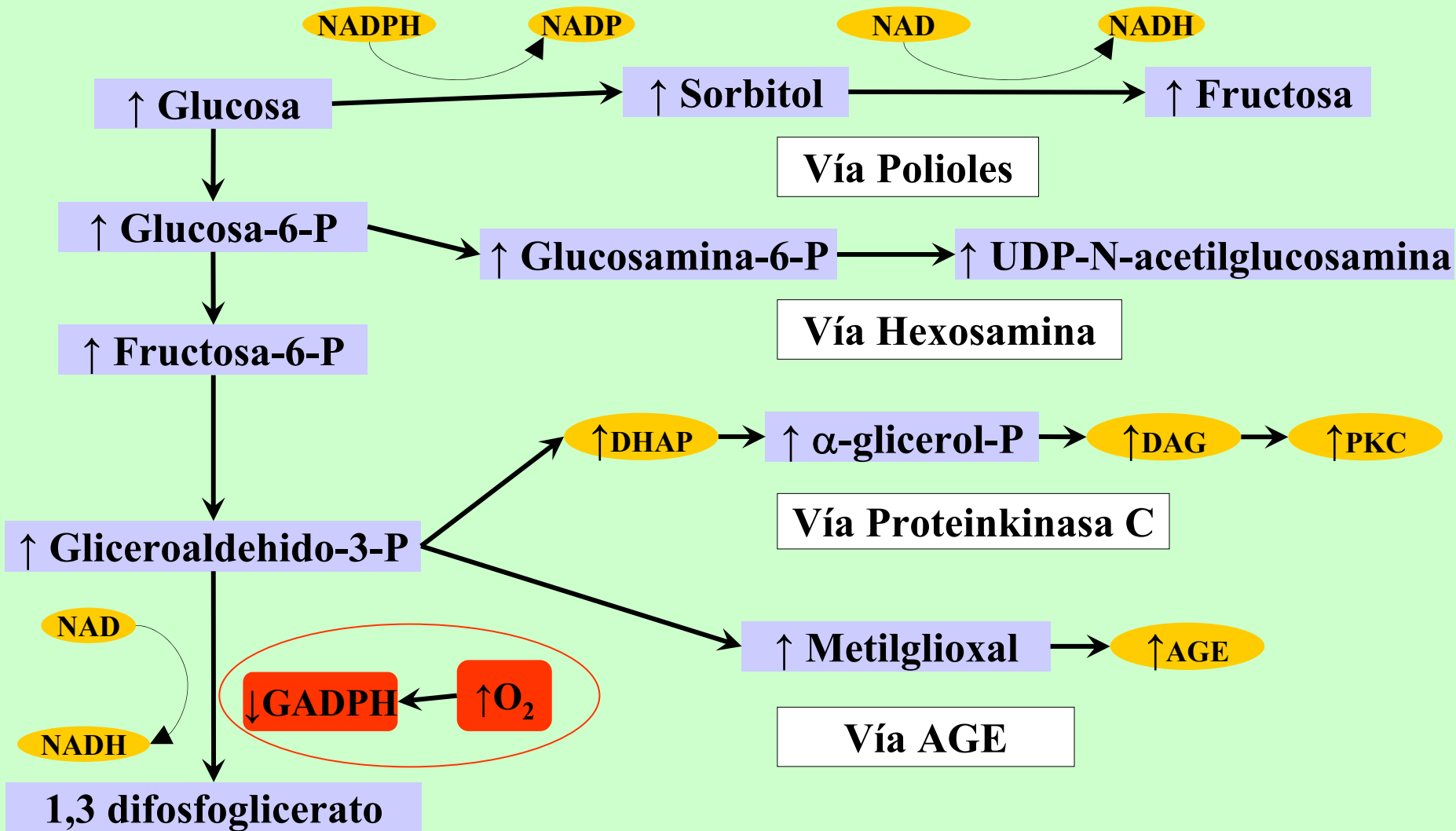
↓ NAD^+

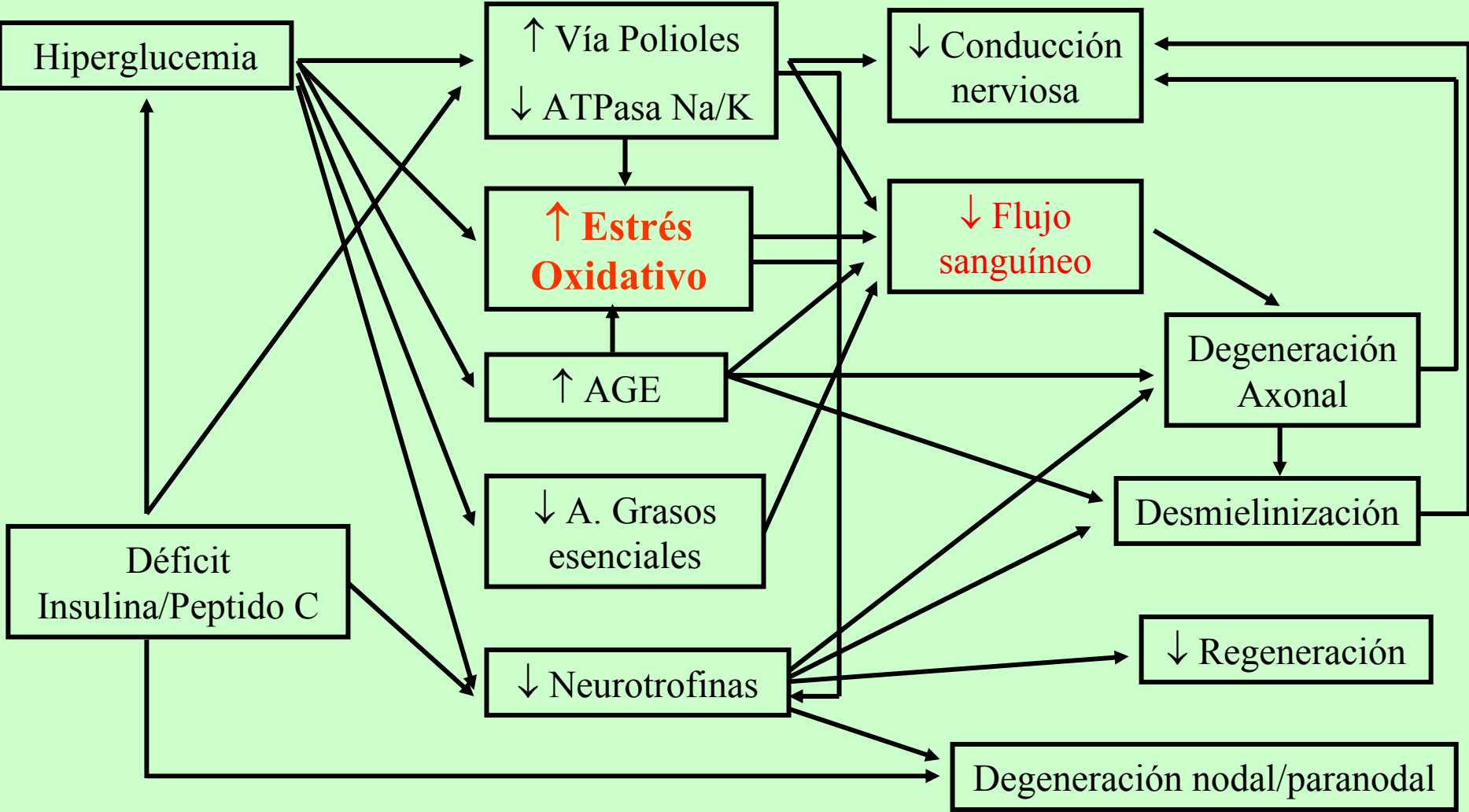
Disfunción endotelial

Rotura DNA

↑ moléculas proinflamatorias

Mecanismos por los cuales la sobreproducción de O_2^- activa 4 vías de lesión por la hiperglucemia





Solo en DM-1

← Reversible →

Sima (Cell mol lifesci 2003)
Sima (Diabetología 1999)

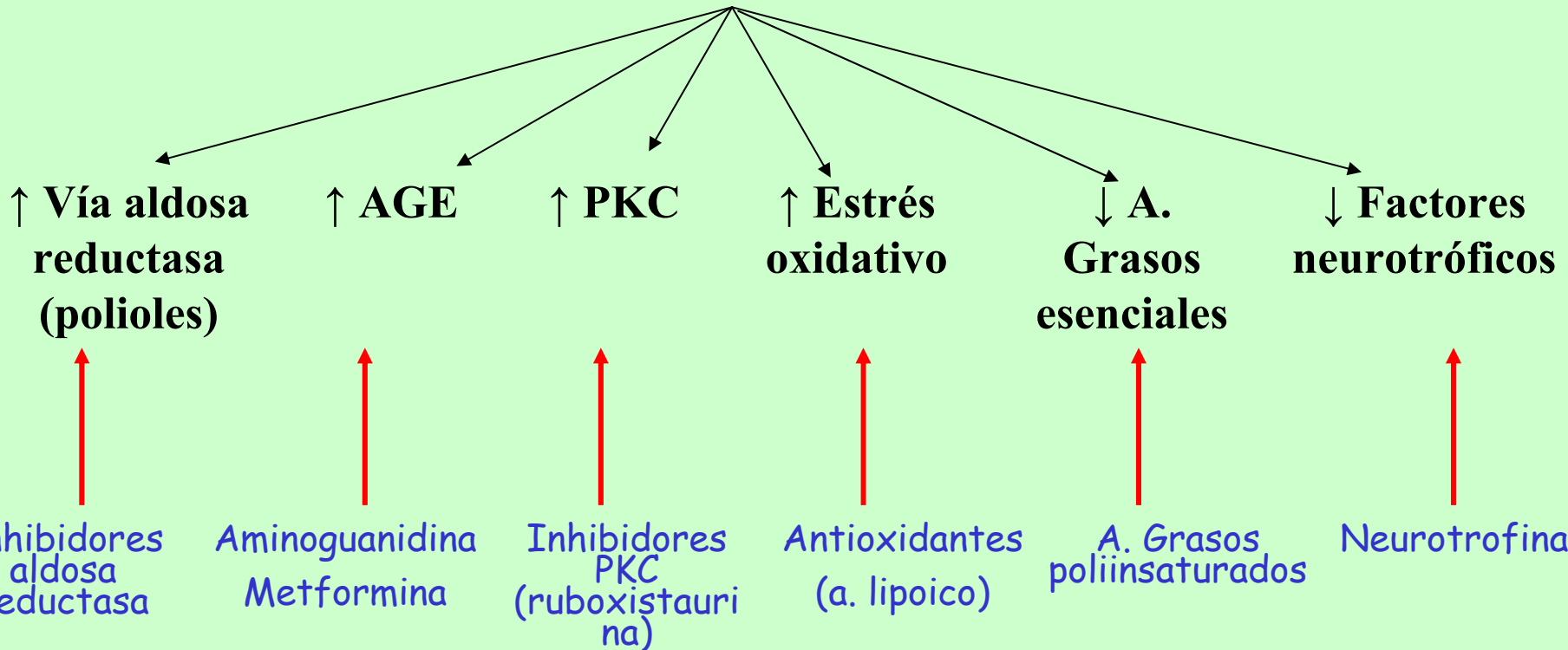
Tratamiento Neuropatía Diabética

Dirigida a los mecanismos patogénicos

- hiperglucemia
- inhibidores de la aldosa reductasa
- antioxidantes (a. lipoico, a. γ linolénico, N-acetilcisteína)
- Inhibidores de la formación AGE
- Neurotrofinas
- Vasodilatadores
- Inhibidores de PKC- β
- Otros (péptido C)

Dirigida a los síntomas dolorosos

HIPERGLUCEMIA



Otros: - vasodilatadores (IECAS)

- Péptido C

Ensayos insulino terapia intensiva PD y NACV

Resultados

Ensayo	Nº	Duración	HbA1c C vs I	Clínica	VCN	VFC
<u>D.M. Tipo 1</u>						
DCCT	1441	> 9 años	9,1 vs 7,2	+	+	+
SDIS	91	10 años	8,3 vs 7,2	+	+	?
OSLO	45	8 años	?	?	+	?
<u>D.M. Tipo 2</u>						
UKPDS	3867	>15 años	7,9 vs 7	-	?	-
Kumamoto	110	6 años	9,4 vs 7,1	?	+	-
Steno	160	4 años	9 vs 7,6	?	?	+
VACS DM	153	2 años	9,5 vs 7,4	-	?	-

Resultados EDIC y neuropatía

Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications

- Estudio observacional continuación cohorte DCCT
- Metodología diagnóstica diferente al DCCT (prevalencia mayor ND al inicio del EDIC)

Efecto beneficioso insulino terapia intensiva (vs convencional) sobre ND persistió al menos 8 años tras finalizar DCCT a pesar de la menor separación en el control glucémico

Martin CL (Diabetes Care 2006)

Transplante pancreático y N.D.

PNSM

Mejoría:

- calificación por síntomas
- calificación de alteraciones por neuropatía (NIS)
- velocidad de conducción motora y algo menos la sensitiva

Sin cambios:

- amplitud potenciales de acción

N. Autonómico

Mejoría:

- variabilidad de frecuencia cardiaca, vaciado gástrico

EFECTO DISCUTIDO

*Kennedy (NEJM 1990), Navarro (Neurology 1997), Recasens (Traspl Proc 2002),
Larsen (Endoc Rev 2004)*

INHIBIDORES ALDOSA REDUCTASA (IAR) (1)

IAR	RESULTADOS	SITUACIÓN ACTUAL
Alrestatin	No eficaz	Retirado
Sorbinil	No eficaz (Stevens-Johnson)	Retirado
Tolrestat	Controvertido (hepatopatía)	Retirado
Ponalrestat	No eficaz	Retirado
Zopalrestat	No eficaz	Retirado
Minalrestat	Pendiente	Retirado
Lindolrestat	Hepatopatía	Retirado
Zenarestat	nefrotoxicidad	Retirado
Epalrestat	Dudosa mejoría	Comercializado Japón

Modificado de Boulton (Diabetes Care, 2004)

INHIBIDORES ALDOSA REDUCTASA (IAR) (2)

Fidarestat:

- Estudio randomizado 13 meses con 1 mg vo/dia
- 279 DM (al final solo 192: 90 F vs 102 placebo)
- Mejoría discreta en: Parámetros de velocidad conducción máximo motora, latencia onda F, velocidad conducción onda F, función sensitivo (no significativa)

Zopolrestat

- Estudio randomizado 18 meses con 234 DM
- Mejoría muy modesta en VCN, pero ausencia respuesta en sensibilidad vibratoria, variabilidad R-R, síntomas y signos o test calidad vida.

ALGÚN FUTURO PARA LOS IAR ?

Hotta (Diabetes Care 2001)

Oates (EASD-2007)

ANTIOXIDANTES (1)

Ácido α lipoico (a. tioctico)

- Descubierta en 1937. Sintetizada en plantas y animales
- Rápida absorción oral
- Metabolización hepática extensa
- **Funciones:**
 - Antioxidante natural
 - Atrapa radicales libres (H_2O_2 , OH^- , O_2^- , peroxinitrito)
 - \uparrow Glutation (antioxidante)

Packer (Nutrition 2001)

Ziegler (Diabet Med 2004)

ANTIOXIDANTES (2)

• Metanálisis 4 ensayos (*ALADIN I; ALADIN III; SYDNEY; NATHAN II*)
1258 pacientes (> 90 % DM-2). Dosis 600 mg iv/día/3 semanas

• *Conclusiones:*

- *Mejoría significativa y rápida* (1 semana) *síntomas positivos* (parestesias, quemazón, adormecimiento) y de *NIS* (sobre todo pin-prick, tacto-presión, Aquileos)
- Efectos adversos = placebo

• Ensayo *NATHAN 1*: multicentrico de 4 años duración (460 DM) a dosis vo 600 mg/d con PND leve-moderada

• *Conclusiones:*

- *Mejoría significativa síntomas positivos* y de *NIS* (similar a ensayo *SYDNEY 2*)
- *Ausencia mejoría parámetros conducción nerviosa y QST*

ANTIOXIDANTES (3)

Acido γ -linolenico

L-acetil-carnitina (LAC)

Vitamina E

***APENAS ENSAYOS Y A MENUDO RESULTADOS
CONTRADICTORIOS***

Inhibidores de la PKC (1)

LY 333531 (ruboxistaurina)

Inhibe v.o. la PKC- β_1 y β_2 con IC_{50} en rango nanomolar

En la retinopatía: ensayo multicentrico EEUU de 3 años con 675 pacientes con dosis v.o. 32 mg/d:

↓ *progresión edema macular*

↓ *perdida visual*

↓ *26 % laserterapia por edema macular*

Inhibidores de la PKC (2)

En la neuropatía reducción flujo sanguíneo nervioso
 reducción VCN
 hiperalgesia (ratas)

Estudio fase II: 205 DM (*sensibilidad vibratoria*, electrofisiología, NIS, NTSS-6).

Dosis: 32 (66 DM) y 64 (71) mg v.o. *vs* placebo (68) / 1 año

CONCLUSIONES

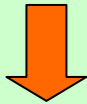
- cohorte completa: ***NO diferencias sensibilidad vibratoria ni puntuación NTSS-6***
- en subgrupo PN sintomática leve-moderada: ***Sí hubo mejoría en ambos parametros***

Vinik (Clin.Therap.2005)

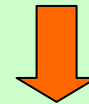
Factores neurotróficos (1)

PROTEINAS

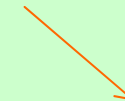
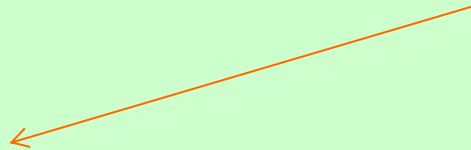
Órganos diana



Proteína-receptor terminación nerviosa



Cuerpo neuronal



Trofismo y
diferenciación neuronal

Regeneración neuronal

Expresión y secreción
neurotransmisores

motora

sensitiva

autonómica

mielínica
gruesa
 $A\alpha$

control
muscular

NT-3,
GDNF

mielínica
gruesa
 $A\alpha/\beta$

tacto
presión
vibración
posición
percepción

mielínica
delgada
 $A\delta$

frío
dolor
percepción

NT-3, GDNF,
IGF-1

desmielinizada
delgada
 C

calor
dolor
percepción

mielínica
delgada
 $A\delta$

Frecuencia cardiaca
PA
sudoración
función intestinal

NGF, IGF,
GDNF

Factores neurotróficos (2)

Neurotrofinas

Nerve Growth Factor (NGF)

- sustentan neuronas fib. delgadas sensitivas (quemazón, hiperestesia, dolor lancinante, T^a) y autonómicas (simpático)

Ensayo fase III: NGF-rh subc 12 meses > 2500 DM en EEUU y Europa

Ausencia mejoría pruebas fibras delgadas

Factores crecimiento citoquinicas

VEGF

IGF-1y2

Productos terminales de la glicosilación avanzada (AGE)

AGE acumulan en cristalino, retina, riñón, nervio perif.

En nervio periférico:

proteínas citoesqueleto axonal → degeneración axonal

componentes mielina → desmielinización segmentaria

acúmulo matriz extracelular (laminina) → disminuye reg. Axonal

Inhibidores formación AGEs: AMINOGUANIDINA, METFORMINA

estudios en modelos experimentales conflictivos

no existen ensayos en humanos

VASODILATADORES

- En modelos experimentales:
 - ↓ Flujo sanguíneo neuronal
 - ↑ resistencia vascular endoneural } → Hipoxia endoneural
- En la Diabetes:
 - Vasodilatación-vasoconstricción + estado procoagulante, ↑ viscosidad sanguínea → ↓ Perfusión sanguínea neuronal
- En DM-1:
 - Estudios con IECAs (Trandolopril, Lisinopril, Quinopril) → mejoría VCN, pero no síntomas (trandolopril)
 - Lipo-PGE1 (infusión iv de prostaglandina incorporada en microesferas lipídicas): 170 pacientes → 56% mejoraron >50%, dolor tras 4 semanas (vs 28% placebo) y VC motora

Cameron (Diabetologia, 2001)

PEPTIDO C

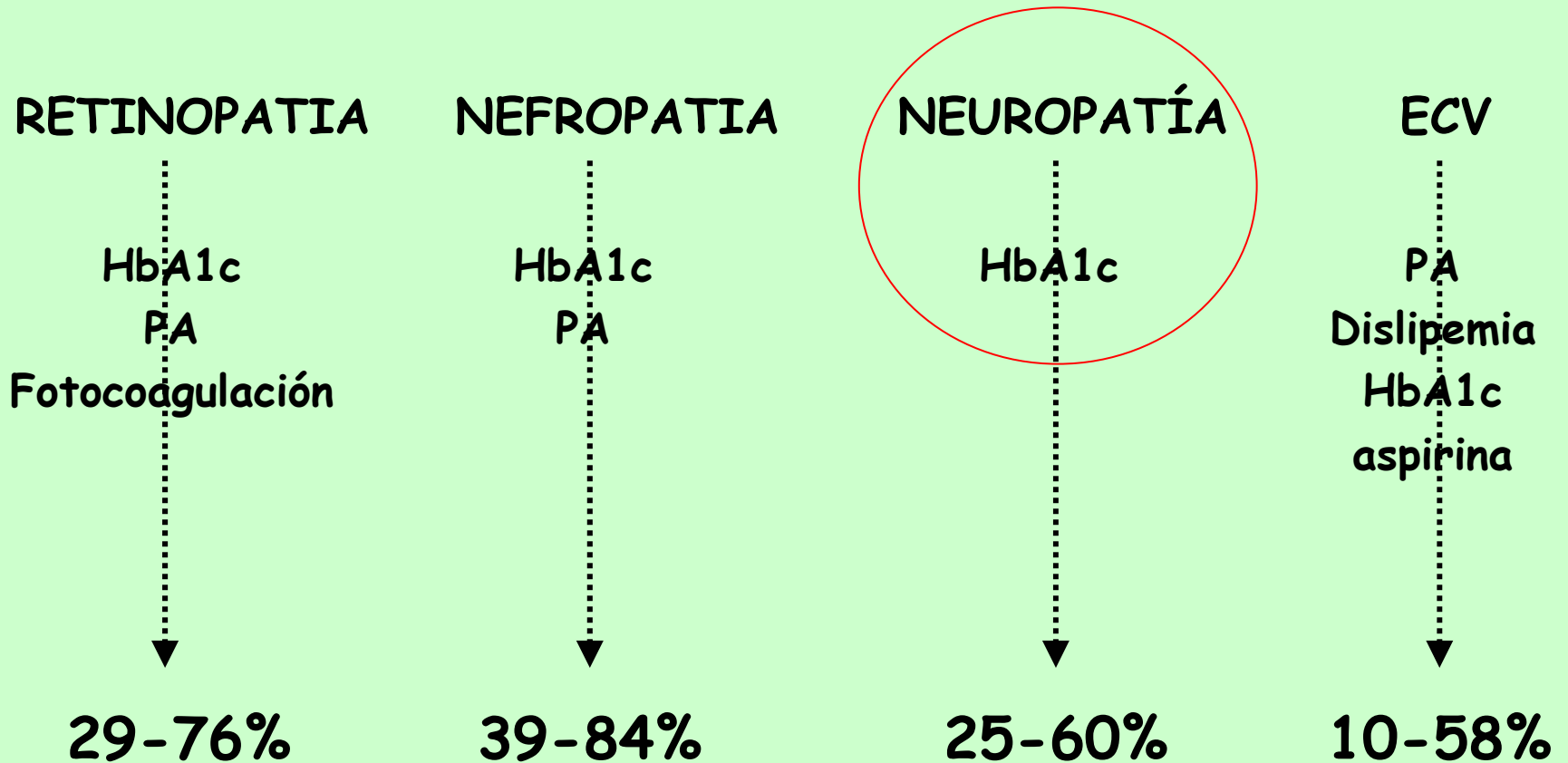
- Estimula ATPasa Na/K⁺ tisular, ↑ factores neurotróficos
- En DM-1: tras 6 meses de trat.subc diario mejoría en:
 - parámetros función autonómica,
 - velocidad conducción nerviosa sensitiva y vibración pero no para sensación térmica.

Sima (S. Neural Sci, 2004)

Ekberg (Diabetes, 2003)

PREVENCIÓN-TRATAMIENTO COMPLICACIONES DIABÉTICAS

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA



REDUCCIÓN RIESGO

Clasificación del dolor neuropático basado en el mecanismo de su producción

- No ha sido posible relacionar el tipo de dolor con un determinado mecanismo.
- Un determinado tipo de dolor puede obedecer a más de un mecanismo, y un único mecanismo puede inducir varios tipos de dolor en el mismo paciente.
- Tampoco ha sido posible identificar un determinado fármaco con un determinado mecanismo y tipo de dolor.
- Muchos de los datos obtenidos en la experimentación animal, intentando estas correlaciones, han fallado en el hombre.

TRATAMIENTO N.D. DOLOROSA

- **Farmacológica**

- Antidepresivos (*A. tricíclicos; duloxetina*)
- Antiepilépticos (*gabapentina, pregabalina*, carbamacepina, lamotrigina, topiramato, valproato)
- Antiarrítmicos (mexiletine, lidocaina)
- Narcóticos (*tramadol, oxicodon*, metadona)
- Tópicos (capsaicina, parches lidocaina)

- **No farmacológico**

- Masajes; baños; acupuntura; estimulación eléctrica espinal; campos magnéticos estáticos; luz infrarroja monocromática

NNT DE FÁRMACOS PARA LA ND DOLOROSA

<u>FÁRMACO</u>	<u>NNT</u>
(1 ^a) A. tricíclicos (todos)	2,6 (IC 1,9-3,6)
(1 ^a) Pregabalina	3,6 (IC 3,2-5,1)
(1 ^a) Gabapentina	3,6 (IC 3,2-5,1)
(2 ^a) Duloxetina	5,2 (IC 3,7-8,5)
(2 ^a) Venlafaxina	4,6 (IC 2,9-10,6)
(3 ^a) Oxycodona	2,6 (IC 1,9-4,1)
(3 ^a) Tramadol	3,4 (IC 2,3-6,4)

Attal (Eur J Neurol.2006); Jensen (Diabetes Vasc Dis Res.2006); Finnerup (Pain.2005);

Dworkin (Pain 2007)

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (1)

- Inhiben recaptación noradrenalina/serotonina; bloquean canales Na y Ca
- Efectos secundarios frecuentes: anticolinérgicos (boca seca, mareos, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria)
- **Contraindicado: CI, arritmias, glaucoma.**

<u>FÁRMACO</u>	<u>RANGO DOSIS</u>	<u>COMENTARIOS</u>
Amitriptilina (Tryptizol ^(R))	75-150 mg/d	} Inicio acción 1-2 semanas
Nortriptilina (Norfenazin ^(R))	75-150 mg/d	
Imipramina (Tofranil ^(R))	75-200 mg/d	

Mendell (NEJM, 2003); Attal (Eur J Neurol.2006); Jensen (Diabetes Vasc Dis Res.2006);

ANTIDEPRESIVOS (2)

<u>FÁRMACO</u>	<u>RANGO DOSIS</u>	<u>COMENTARIOS</u>
Duloxetina (Cymbalta ^(R))	60-120 mg/d	Inicio acción 1 semana <ul style="list-style-type: none">• Efectos 2º: nauseas, somnolencia, mareo , anorexia, estreñimiento
Venlafaxina ^(R) (Dobupal ^(R) Vandral ^(R))	150-225 mg/d	

Rowbothan (Pain, 2004, Sindrup (Neurology, 2003)

ANTICONVULSIVANTES (1)

<u>FÁRMACO</u>	<u>RANGO DOSIS</u>	<u>COMENTARIOS</u>
• Gabapentina (Neurontin ^(R))	1800-3600 mg/d	Se unen a canales del Ca $\alpha 2-\delta$ frenando la liberacion de glutamato, NE y sustancia P
• Pregabalina (Lyrica ^(R))	300-600 mg/d	Efecto pico se alcanza a los 2 semanas de alcanzar dosis terapeutica

Dworkin (Pain, 2007)

Raskin (Neurology, 2004)

Backonja (Neurology, 2002)

Frampton (Drugs, 2004)

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS Y NO NARCÓTICOS

Antagonizan receptores NMDA

Inhiben recaptación adrenalina y serotonina

FÁRMACO

RANGO DOSIS

COMENTARIOS

- **Tramadol**
(Adolonta^(R))

200-400 mg/d

- Oxicondon(oxicontin)

10-99 mg/d

Frecuentes efectos 2°
(estreñimiento, somnolencia,
inestabilidad); cambios
inmunes a largo plazo,
hipogonadismo;
hiperalgesia(?); adicción

*Por ello: usar de 2ª línea
excepto si hay
exacerbaciones agudas*

Hays (Diabetes Care, 2005), Mendell (NEJM, 2003)

Jensen (Diab Vasc Dis Res 2006) Dworkin (Pain 2007)

TRATAMIENTO PND DOLOROSA (A)

(Si patología psíquica acompañante)

Control adecuado glucemia.
¿ac. Lipoico?

NNT

Terapia coadyuvante:

↓
Antidepresivos tricíclicos
(Nortriptilina/Imipramina)

2.6

↓
Duloxetina

4.7

↓
Pregabalina/Gabapentina

3.6

↓
Oxicodona/Tramadol

3.4

Procedimientos NO

Farmacológicos:

- Masajes locales.
- Baños locales (calor o frío suaves)

• Estimulación eléctrica neural transcutánea.

• Estimulación externa muscular mediante

Impulsos eléctricos de alta frecuencia

TRATAMIENTO PND DOLOROSA (B)

(Sin patología psíquica acompañante o escasa repercusión psicológica)

Control adecuado glucemia
¿Ac. Lipoico?



Pregabalina/Gabapentina



Antidepresivos tricíclicos
(Nortriptilina/Imipramina)



Duloxetina



Oxicodona/ Tramadol

NNT

3.6

2.6

4.7

3.4

Terapia coadyuvante:

Procedimientos no
Farmacológicos:

- Masajes locales.
- Baños locales (calor o frío suaves)
- Estimulación eléctrica neural transcutánea.
- Estimulación externa muscular mediante impulsos eléctricos de alta frecuencia

Gracias

