

PREGUNTA 31

¿Cuál es el tratamiento de pacientes con neuropatía periférica dolorosa?

Lucio Gabriel Sánchez Cabrero

Médico de familia. Centro de Salud Mombuey (Zamora)

La neuropatía periférica dolorosa surge como consecuencia directa de las anomalías somatosensoriales en las personas diabéticas, y es atribuible a alteraciones metabólicas y microvasculares como resultado de la exposición hiperglucémica crónica y otros factores de riesgo cardiovascular¹.

Al iniciar el tratamiento, un objetivo sería conseguir una 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 neuropatía diabética dolorosa es limitada, por la falta de evaluaciones estandarizadas del dolor, efectos secundarios de los fármacos y de calidad de vida. Son necesarios ensayos clínicos de más larga duración. Además, la relación coste-eficacia de estos fármacos está poco estudiada, lo cual será cada vez más importante al limitarse cada vez más los recursos sanitarios².

En una revisión sistemática reciente de estudios realizados con duloxetina, se ha visto que hay pruebas suficientes de calidad moderada de que las dosis de 60 y 120 mg son efectivas para tratar el dolor en la neuropatía periférica diabética, pero dosis menores no lo son. No se requieren ensayos adicionales³.

En la última revisión de la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), se recomienda amitriptilina, duloxetina, gabapentina o pregabalina como tratamiento inicial para el dolor neuropático (excepto neuralgia del trigémino). Si el fármaco inicial no es eficaz o no se tolera, se ofrecerá otro de los tres fármacos restantes, y si tampoco es efectivo habrá que cambiar de nuevo. Se debe considerar el tramadol si se necesita terapia de rescate aguda y usar crema de capsaicina para pacientes con dolor localizado o que no toleren tratamientos orales⁴.

Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina han demostrado un beneficio sólido en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa para lograr una reducción del dolor en un 50 %.

Los antidepresivos tricíclicos son igualmente eficaces y tienen la ventaja de un precio menor; por contra, producen efectos indeseables como hipotensión ortostática, estreñimiento, somnolencia y disfunción eréctil².

En una revisión Cochrane sobre antiepilépticos publicada recientemente, se avala el uso solo de gabapentina y pregabalina en neuropatía diabética dolorosa. No hay evidencia sobre qué pacientes deben usar uno u otro fármaco y en qué orden deben utilizarse. Para otros fármacos antiepilépticos, incluyendo la carbamazepina, no había pruebas suficientes sobre su eficacia⁵. Sin embargo, en un estudio retrospectivo español se vio que los costes totales fueron significativamente inferiores en los pacientes tratados con pregabalina que en los del grupo de la gabapentina, debido principalmente a menores costes sanitarios⁶.

Estudios controlados frente a placebo demuestran la eficacia de fármacos opioides como la oxycodona, el sulfato de morfina, el tramadol y el tapentadol en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. Son inconvenientes importantes la tolerancia, el síndrome de abstinencia y el riesgo de un uso indebido. Por tanto, se pueden considerar cuando con varios agentes de primera línea, en monoterapia o en asociación, no se logra el control del dolor⁴.

Un ensayo clínico aleatorizado comparó la eficacia de la duloxetina y la pregabalina en combinación frente a dosis plenas de ambas moléculas en monoterapia; este estudio muestra que la combinación de ambos fármacos no es superior a la eficacia de cada uno de ellos por separado en dosis plenas. Como objetivo secundario, reveló una mayor eficacia de la duloxetina frente a la pregabalina en dosis estándares, pero con dosis máximas el efecto se iguala⁷.

En una reciente revisión sistemática se demostró que la duloxetina, la gabapentina, la pregabalina, la venlafaxina y la amitriptilina fueron significativamente eficaces frente a placebo en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. Si buscamos el balance

beneficio/riesgo, es mejor la gabapentina; después, la venlafaxina, la pregabalina, la duloxetina en combinación con gabapentina, la duloxetina sola, el placebo y la amitriptilina (por este orden). No se pudo incluir el ácido valproico por la falta de estudios⁹.

El Grupo Internacional de Consenso sobre la Neuropatía Diabética, después de haber revisado cuidadosamente toda la literatura disponible sobre el

tratamiento farmacológico del dolor en la neuropatía diabética, recomienda como agentes de primera línea los antidepresivos tricíclicos, la duloxetina, la pregabalina y la gabapentina⁹.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Veáse la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Los antidepresivos tricíclicos, la duloxetina, la pregabalina y la gabapentina reducen significativamente el dolor en los pacientes con neuropatía diabética
1+	Los fármacos opioides como la oxicodona, el sulfato de morfina, el tapentadol y el tramadol reducen el dolor, pero presentan inconvenientes en cuanto a la tolerancia y el síndrome de abstinencia
1++	La capsaicina disminuye el dolor en tratamientos tópicos en pacientes diabéticos con neuropatía dolorosa y en aquellos que no toleran fármacos orales
Grado de recomendación	
Recomendación	
A	Se recomienda el uso de antidepresivos tricíclicos, duloxetina, gabapentina y pregabalina para el tratamiento del dolor neuropático en el paciente diabético. La elección de uno u otro dependerá de las singularidades del paciente, de sus comorbilidades y de los efectos secundarios y contraindicaciones de cada fármaco
B	Cuando la respuesta al tratamiento sea insuficiente, se pueden combinar los fármacos anteriores o añadir opioides (se pueden usar como medicación de rescate), vigilando la respuesta y los efectos adversos
B	Se recomienda utilizar capsaicina tópica o lidocaína tópica si el dolor es localizado o cuando no se toleren los tratamientos orales. La estimulación eléctrica percutánea puede ser una alternativa como tratamiento adicional en las terapias de primer nivel

BIBLIOGRAFÍA

1. Tesfaye S, Boulton AJM, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, et al.; en nombre del Grupo de Expertos Neuropatía Diabética Toronto. Diabetic neuropathies: update o definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
2. Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *BMJ* 2014;348:g1799.
3. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD007115.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/evidence/neuropathic-pain-pharmacological-management-full-guideline-191621341> [actualizado: diciembre de 2014].
5. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010567.
6. Sicras A, Rejas J, Navarro R, Planas A. Adding pregabalin or gabapentin for the management of community-treated patients with painful diabetic peripheral neuropathy: a comparative cost analysis. *Clin Drug Investiq* 2013;33(11):825-35.
7. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The «COMBO-DN Study»—a multinational randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathy pain. *Pain* 2013;154(12):2616-25.
8. Rudroju N, Bansal D, Talakkokkula ST, Gudalaka K, Hota D, Bhansali A, et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. *Pain Physician* 2014;17(2):203.
9. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, et al. Toronto Expert Panel Diabetic Neuropathy Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(7):629-38.