

NEUROPATÍA DIABÉTICA

| TRABAJOS DE ACTUALIZACIÓN

Fuente: International Journal of Endocrinology (456279), 2012

Autores: Mijnhout G, Kollen B, Bilo H y colaboradores

Institución: Isala Clinics, Zwolle; University of Groningen, Groningen, Países Bajos

Traducción textual: Empleo de Ácido Tióctico para el Tratamiento de los Pacientes Diabéticos con Neuropatía Periférica Sintomática: Metanálisis de Estudios Controlados y Aleatorizados

Título: Alpha Lipoic Acid for Symptomatic Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Eficacia del ácido tióctico en el tratamiento de la neuropatía diabética

La neuropatía periférica es una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes con diabetes y, en general, no responde a los tratamientos clásicos con analgésicos. Otro tipo de fármacos, como los antidepresivos y opioides, están asociados con eventos adversos y no afectan el proceso por el cual la hiperglucemia daña los nervios. Por su parte, el ácido tióctico, una coenzima del ciclo de Krebs con propiedades antioxidantes, ha demostrado en experimentos con animales la disminución y prevención de las complicaciones vasculares de la diabetes. En la siguiente revisión se evaluó la eficacia del ácido tióctico para disminuir la sintomatología en pacientes con neuropatía diabética.



Introducción y objetivos

Los pacientes con diabetes mellitus pueden presentar complicaciones microvasculares, como la neuropatía, que aumentan la morbilidad y disminuyen la calidad de vida. Este tipo de complicaciones se vinculan con la desregulación de la glucemia. Concretamente, la hiperglucemia favorece la generación de radicales libres y la activación de vías que resultan en el daño de las células endoteliales y neuronales.

El dolor neuropático es difícil de tratar y, generalmente, no responde a la administración de los analgésicos clásicos. Las drogas empleadas en la actualidad en dichos casos incluyen los antidepresivos, los antiepilépticos y los opioides, aunque su eficacia y efectos adversos limitan su utilidad. Además, no actúan sobre los mecanismos de daño celular generado por la hiperglucemia.

Los antioxidantes pueden resultar eficaces para tratar a los pacientes con neuropatía diabética. Entre dichos agentes se incluye el ácido tióctico, una coenzima del ciclo de Krebs con acción antioxidante que, de acuerdo con lo hallado en animales de experimentación, disminuye y previene las complicaciones vasculares de la diabetes. Dado que el ácido tióctico evita el daño provocado por la hiperglucemia, su administración sería beneficiosa

para lograr un efecto analgésico y mejorar la función nerviosa. De hecho, este agente se encuentra aprobado en Alemania para el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático.

El presente metanálisis se llevó a cabo con el objetivo de comparar los efectos del ácido tióctico frente al placebo en pacientes con neuropatía diabética periférica sintomática.

Métodos

Los autores realizaron una búsqueda de ensayos aleatorizados y controlados en las bases de datos Medline, Pubmed y Embase sobre el empleo de ácido tióctico en pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa. En todos los estudios se aplicó el *Total Symptom Score* (TSS), que fue el criterio principal utilizado para evaluar la intensidad y la frecuencia del dolor, el ardor, las parestias y el entumecimiento.

Resultados

La búsqueda llevada a cabo resultó en la selección de cuatro estudios aleatorizados y controlados realizados con pacientes con neuropatía diabética periférica, de 18 a 74 años de edad, en su mayoría con diabetes tipo 2. En dos de los ensayos se evaluó el tratamiento con ácido tióctico por vía oral, en tanto que en los estudios

restantes el tratamiento fue intravenoso. La dosis de ácido tióctico varió entre 100 y 1800 mg/día. El tratamiento intravenoso tuvo tres semanas de duración, mientras que el efectuado por vía oral tuvo una duración de tres semanas a seis meses (Tabla 1).

En todos los estudios se informó una mejoría significativa en el TSS ante la administración de **ácido tióctico por vía oral o intravenosa**, en dosis de al menos 600 mg/día. No obstante, dicha disminución no fue relevante desde el punto de vista clínico, ya que también tuvo lugar en el grupo control, especialmente en los estudios en los cuales se administró la droga por vía oral. La administración de dosis mayores de 600 mg/día no generó mejoría adicional del TSS pero incrementó la incidencia de efectos adversos como las náuseas y los mareos. En cambio, el tratamiento con dosis menores o iguales a 600 mg/día no difirió significativamente frente al placebo en términos de tolerabilidad. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos graves, como los trastornos del ritmo y la frecuencia cardíaca, fue mayor entre los pacientes tratados con ácido tióctico, en comparación con los sujetos que recibieron placebo. La realización de un metanálisis indicó mayor disminución del TSS ante la administración de **ácido tióctico**, en comparación con la administración de placebo. Dichos resultados fueron corroborados al evaluar el tratamiento por vía oral y vía intravenosa por separado (Tabla 2).

Discusión

De acuerdo con los resultados de los estudios incluidos en el presente análisis, el tratamiento con ácido tióctico disminuye el dolor neuropático en forma significativa y relevante desde el punto de vista clínico, al ser administrado en dosis de 600 mg/día durante un período de tres semanas. No obstante, el tratamiento por vía oral durante tres a cinco semanas en dosis mayores o iguales a 600 mg/día no tuvo un efecto clínicamente significativo, en comparación con lo observado ante la administración de placebo. Es necesario contar con estudios que permitan conocer el efecto del ácido tióctico a largo plazo.

El efecto del ácido tióctico sobre el dolor neuropático tuvo lugar a las tres a cinco semanas de administración. Dicho período de acción es rápido para un suplemento antioxidante y podría vincularse con la modulación selectiva de los canales de calcio neuronales tipo T generada por la droga. Los autores destacan que, en estudios realizados en pacientes con neuropatía diabética autonómica, los efectos del ácido tióctico tuvieron lugar luego de 8 a 16 semanas de tratamiento. De todos modos, los ensayos incluidos no fueron diseñados con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento sobre el dolor neuropático. Además, no se contó con un puntaje individual correspondiente a cada uno de los síntomas evaluados por el TSS.

Tabla 1. Estudios aleatorizados a doble ciego con ácido tióctico en pacientes con neuropatía diabética.

Estudio; autor principal, año; nombre del estudio	Grupo de estudio		Duración del estudio	Dosis de ácido tióctico	Vía de administración	Medición del criterio de valoración primario	Hallazgos		Diferencia entre la intervención y el control (p)	Nivel de evidencia
	Tipo de paciente	Número de pacientes (intervención/control)					Intervención	Control		
Ziegler, 1995 ALADIN	DBT2; 18-70 años	328 (65/63/66/66)	3 semanas	(a) 100 mg diarios (b) 600 mg diarios (c) 1200 mg diarios	Intravenoso	TSS	(a) 7.6 → 4.3 (b) 7.8 → 2.8 (c) 7.6 → 3.1	6.8 → 4.2	-0.7 (ns) -2.4 (p < 0.001) -1.9 (p = 0.003)	1b
Ruhnau, 1999 ORPIL	DBT2; 18-70 años	24 (12/12)	3 semanas		Oral	TSS	7.99 → 4.24	8.18 → 6.24	-1.81 (p = 0.021)	1b
Ametov, 2003 SYDNEY	DBT1 + DBT2; 18-74 años	120 (60/60)	3 semanas		Intravenoso	TSS	-5.72	-1.83	-3.89 (p < 0.001)	1b
Ziegler, 2006 SYDNEY 2	DBT1 + DBT2; 18-74 años	181 (45/47/46/43)	5 semanas		Oral	TSS	(a) 9.44 → 4.59 (b) 9.40 → 4.90 (c) 9.02 → 4.32	9.27 → 6.35	-1.93 (p < 0.05) -1.58 (p < 0.05) -1.78 (p < 0.05)	1b

DBT, diabetes mellitus; TSS, *Total Symptom Score*.

Tabla 2. Diferencias de medias para la administración de ácido tióctico por vía oral y vía intravenosa, en comparación con placebo, en el tratamiento del dolor neuropático. El rombo denota una estimación combinada del efecto global. El peso de los estudios individuales se basa en el método de varianza inversa.

Estudio o subgrupo	Ácido tióctico			Placebo			Peso	Diferencia de medias IV, aleatorizado, IC 95%	Diferencia de medias IV, aleatorizado, IC 95%
	Media	DE	Total	Media	DE	Total			
Ametov et al., 2003	-5.72	1.53	60	-1.83	1.97	60	18.1%	-3.89 (-4.52, -3.26)	
Rahnau et al., 1999	-3.75	1.88	12	-1.94	1.5	12	13.3%	-1.81 (-3.17, -0.45)	
Ziegler et al., 1995	-5	4.1	63	-2.6	3.2	66	13.9%	-2.40 (-3.67, -1.13)	
Ziegler et al., 1995	-4.5	3.7	66	-2.6	3.2	66	14.5%	-1.90 (-3.08, -0.72)	
Ziegler et al., 2006	-4.85	3.03	45	-2.92	3.18	43	13.7%	-1.93 (-3.23, -0.63)	
Ziegler et al., 2006	-4.5	3.28	47	-2.92	3.18	43	13.5%	-1.58 (-2.92, -0.24)	
Ziegler et al., 2006	-4.7	3.54	46	-2.92	3.18	43	13.1%	-1.78 (-3.18, -0.38)	
Total (IC 95%)			339			333	100%	-2.26 (-3.12, -1.41)	
Heterogeneidad: $r^2 = 0.95$; $\chi^2 = 22.98$, $df = 6$ ($P = 0.0008$); $I^2 = 74\%$									
Prueba de efecto total: $Z = 5.19$ ($p < 0.00001$)									

A la hora de valorar los resultados obtenidos, es importante tener en cuenta que todos los estudios fueron patrocinados por compañías farmacéuticas que fabrican ácido tióctico. Además, algunos autores recibieron honorarios de parte de dichas compañías, algunas de las cuales estuvieron implicadas en la realización de las investigaciones.

Por último, los autores destacan la posibilidad de sesgos de publicación, limitaciones metodológicas y heterogeneidad ante la realización del metanálisis. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan conocer el efecto del tratamiento con ácido tióctico a largo plazo debido a la cronicidad de la neuropatía diabética.

Conclusión

El tratamiento con ácido tióctico se asoció con una mejoría significativa a corto plazo de los síntomas generados por la neuropatía diabética periférica. Se recomienda considerar el tratamiento con dicho agente para los pacientes que no responden a las drogas clásicas. De todos modos, debe definirse la importancia clínica de la mejoría significativa observada ante la administración de ácido tióctico. Asimismo, es necesario contar con estudios adicionales de duración prolongada con el fin de investigar el efecto de la administración de ácido tióctico por vía oral o intravenosa mediante una escala más apropiada, para obtener información y evaluar la evolución del dolor neuropático.

Fuente: Expert Opinion on Pharmacotherapy 15(18):2721-2731, Dic 2014

Autores: Papanas N, Ziegler D

Institución: Democritus

University of Thrace,
Alejandrópolis, Grecia

Traducción textual: Eficacia
del Ácido Tióctico en Neuropatía
Diabética

Título: Efficacy of Alpha-Lipoic
Acid in Diabetic Neuropathy



Ácido tióctico en neuropatía diabética

El ácido tióctico es eficaz y seguro para tratar la neuropatía diabética, con varios metanálisis y ensayos clínicos con alto nivel de pruebas. En comparación con las otras alternativas actuales, es mejor tolerado, su efecto es más rápido y actúa no solo sobre el dolor sino sobre síntomas como las parestesias y el entumecimiento, además de los déficits sensitivos y la fuerza muscular.

Introducción y métodos

Una complicación neurológica frecuente de la diabetes mellitus es la polineuropatía sensitiva y motora simétrica distal asociada con esta enfermedad, cuya prevalencia es del 30% y su incidencia, del 2% por año. En este cuadro hay pérdida variable de la capacidad sensitiva, lo que puede provocar la falta de percepción de los traumatismos de los pies y mayor riesgo de lesiones, o bien dolor neuropático grave y pérdida de la función de la marcha. Los síntomas neuropáticos típicos, presentes en el 20% de los individuos con diabetes, son el dolor, las parestesias, el entumecimiento y las disestesias, generalmente en manos y pies y con mayor deterioro por las noches. Estos síntomas impactan negativamente en la calidad de vida, y esta polineuropatía parece ser un factor predictivo de mayor mortalidad. Otra forma grave de neuropatía diabética es la neuropatía cardiovascular autonómica, en la que hay menor variabilidad de la frecuencia cardíaca, la cual puede generar hipotensión postural, arritmias graves e, incluso, muerte súbita cardíaca, por lo que se asocia con mayor morbimortalidad. El diagnóstico y tratamiento temprano de estas complicaciones de la diabetes son importantes; el primero se basa en el examen físico, las pruebas de reflejos autonómicos cardiovasculares y, en ocasiones, estudios de conducción neuronal o pruebas más complejas. La base del tratamiento es el control adecuado de la glucemia, estrategia especialmente efi-

caz en casos de diabetes tipo 1, las terapias orientadas a la fisiopatogenia del cuadro y los analgésicos. El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia del ácido tióctico (alfa lipoico) en el tratamiento de la neuropatía diabética. Se realizó una búsqueda en bases de datos informatizadas y se evaluaron todos los artículos escritos en inglés y resúmenes en otros idiomas.

Mecanismo de acción del ácido tióctico

En los últimos años se ha intentado dirigir los tratamientos a los mecanismos fisiopatogénicos subyacentes a la neuropatía diabética, y se probaron estrategias con inhibidores de la reductasa de aldolasa (para reducir la acumulación de sorbitol y fructosa por la vía de polioles), ácido gamma linolénico (para sustituir ácidos grasos esenciales), vitamina E (para reducir el estrés oxidativo), inhibidores de la proteína quinasa C como la ruboxistaurina, factores de crecimiento neuronal para favorecer la regeneración nerviosa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y péptido C (para mejorar el flujo sanguíneo neuronal) y la combinación de pimagedina y benfotiamina (para reducir la formación de productos avanzados de la glucosilación). Los tratamientos hipolipemiantes podrían mejorar la función neuronal, dado que hay indicios de que el colesterol oxidado asociado con lipoproteínas de baja densidad es neurotóxico y la hiperlipidemia sería un factor de riesgo de

neuropatía diabética. El uso de fenofibrato se vinculó con menor incidencia amputaciones de extremidades inferiores en pacientes con neuropatía sin enfermedad arterial periférica. En general, estas intervenciones no han sido muy eficaces para tratar esta forma de neuropatía.

El ácido tióctico es un ácido graso de cadena media que se sintetiza mediante el corte del ácido linoleico, y está presente en plantas como la espinaca y el brócoli, además del hígado, el corazón y los riñones de animales pequeños. La biodisponibilidad es del 30% y es absorbido en el intestino delgado y eliminado por los riñones y la vía biliar. Este ácido es una coenzima de la deshidrogenasa de oxoglutarato que reduce o retrasa la oxidación de los tejidos. Existen indicios de que este compuesto mejora la función vascular y el uso de glucosa y reduce el estrés oxidativo en sujetos con diabetes. El tratamiento con este ácido reduce el tiempo necesario para que se presente un pico de flujo capilar luego de una oclusión arterial, lo que indica mejoría en la microcirculación, y favorece la vasodilatación mediada por óxido nítrico en modelos de diabetes. Además, parece mejorar la fluidez de las células de la sangre; como monoterapia (300 mg diarios) o en combinación con 150 mg diarios de irbesartán parece mejorar la vasodilatación mediada por flujo que depende del endotelio, en pacientes con síndrome metabólico, y reducir los niveles de interleuquina 6 y activador del plasminógeno tipo 1 (el efecto dependería

de mecanismos antiinflamatorios y antitrombóticos). El ácido tióctico reduce ciertos parámetros de estrés oxidativo, como los hidroperóxidos lipídicos plasmáticos, y la actividad de NF kappa B, y también favorece el uso periférico de glucosa, la tolerancia a esta molécula y la sensibilidad a la insulina. En individuos con diabetes tipo 2 y neuropatía periférica, el uso de este ácido se asoció con estimulación de la producción de energía por mejoría en la función mitocondrial.

Efectos en la diabetes y sus complicaciones

El ácido tióctico mejora los niveles de glutatión, evita la peroxidación de lípidos, estimula la actividad de ciertas enzimas antioxidantes y aumenta el flujo sanguíneo y la captación y el metabolismo de la glucosa en los nervios periféricos, además de la velocidad de conducción nerviosa. Existen indicios de que mejora los déficits de ciertos neuropéptidos en la médula espinal, suprime la activación de NF kappa B en los nervios periféricos y tendría acciones neuroprotectoras contra la lesión por reperusión. La utilidad de este compuesto fue evaluada en el contexto de otras complicaciones de la diabetes, y en modelos de retinopatía diabética parece reducir el estrés oxidativo en las mitocondrias de la retina y mejorar su metabolismo, además de la oxigenación de los tejidos y la captación de manganeso. En seres humanos, el uso de este compuesto no fue eficaz para evitar el edema macular relacionado con la diabetes, pero podría mejorar los

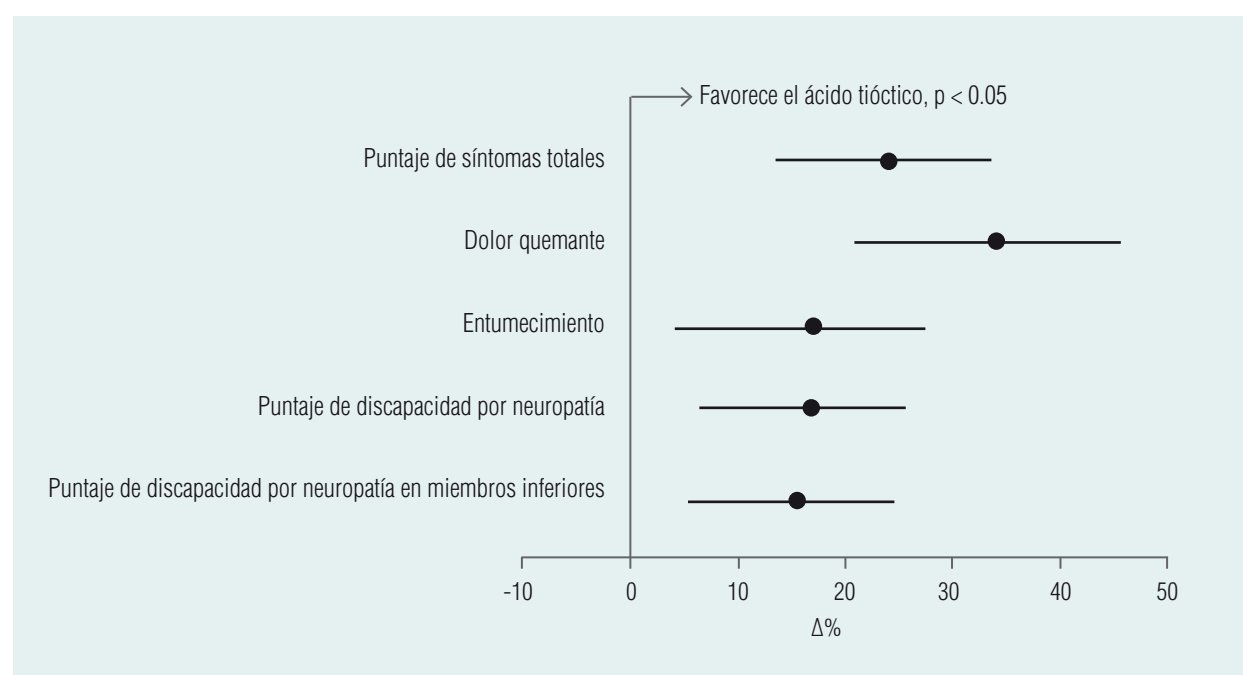


Figura 1. Metanálisis del puntaje de síntomas totales y dos de sus subcomponentes (dolor quemante y entumecimiento), puntajes de discapacidad por la neuropatía y este puntaje en los miembros inferiores, que muestra las diferencias relativas entre el tratamiento intravenoso con ácido tióctico y placebo tras tres semanas (medias geométricas con intervalo de confianza 95%).

resultados del electroretinograma en pacientes con esta enfermedad en quienes aún no hay retinopatía. En modelos experimentales de nefropatía diabética el ácido tióctico redujo la excreción de albúmina en la orina y el daño oxidativo sobre los riñones, con acción de protección sobre las mitocondrias. En dos ensayos clínicos en seres humanos redujo los niveles plasmáticos de trombomodulina y ciertos marcadores de estrés oxidativo, pero no mejoró la microalbuminuria (en otro estudio sí fue eficaz sobre este parámetro, además de reducir los productos avanzados de la glucosilación y la presión arterial sistólica, cuando se lo combinó con piridoxina). En modelos con animales, el ácido tióctico favoreció la relajación de los cuerpos cavernosos, por lo que podría mejorar la disfunción eréctil.

En varios ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo se evaluó la eficacia del ácido tióctico, generalmente administrado por vía oral, en pacientes con neuropatía diabética. El uso de este compuesto durante tres a cinco semanas se asoció con mejoría en varios síntomas de neuropatía tales como el dolor, la sensación de quemazón, las parestesias y el entumecimiento, y signos clínicos como los reflejos del tendón de Aquiles, la percepción de la vibración, la sensación de temperatura y dolor y la fuerza muscular. La administración de 600 o 1200 mg diarios vía oral se relacionó con mejoría en la velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva tras dos años; en otro estudio, el uso de 800 mg diarios vía oral por cuatro meses mejoró la variabilidad de la frecuencia cardíaca. En una investigación en la que se probaron dosis de 600 mg diarios durante cuatro años no se observaron diferencias en un puntaje combinado de discapacidad por neuropatía de los miembros inferiores y pruebas neurofisiológicas, pero el uso del ácido tióctico se asoció con mejoría significativa en varios subpuntajes de discapacidad por neuropatía y debilidad muscular, con menor progresión de los síntomas, en comparación con placebo. El tratamiento fue, en general, bien tolerado y no se relacionó con anomalías electrocardiográficas o mayor mortalidad. En un metanálisis so-

bre la eficacia del uso de 600 mg diarios de ácido tióctico intravenoso por tres semanas en pacientes con polineuropatía sensitiva y motora diabética hubo significativamente mayores tasas de respuesta en los sujetos tratados, en comparación con placebo (52.7% contra 36.9%, respectivamente, $p < 0.05$) y mejoría en el dolor, la quemazón y el entumecimiento en el primer grupo, sin mayores tasas de efectos adversos. Estos resultados se replicaron en metanálisis posteriores, y se sugirió que esta intervención intravenosa sería superior al uso de 600 mg diarios del compuesto vía oral durante tres a cinco semanas.

Seguridad y tolerabilidad

El ácido tióctico es, en general, un compuesto seguro, pero su uso se asoció con algunos trastornos gastrointestinales (malestar, diarrea, vómitos y náuseas) y reacciones en el sitio de inyección, como urticaria, prurito y dermatitis. En ocasiones se han descrito vértigo, mareos, ansiedad y trastornos del sueño, e incluso aumento de las transaminasas hepáticas, hipoglucemia, laringoespasma o reducción de los niveles de las hormonas tiroideas.

Conclusiones

Los autores concluyen que el ácido tióctico es eficaz y seguro para tratar la neuropatía diabética, con varios metanálisis y ensayos clínicos con alto nivel de pruebas. En comparación con las otras alternativas actuales, es mejor tolerado, su efecto es más rápido y actúa no solo sobre el dolor, sino sobre síntomas como las parestesias y el entumecimiento, además de los déficits sensitivos y la fuerza muscular. Se debe considerar su uso, especialmente en individuos que informan este tipo de síntomas adicionales al dolor, en los pacientes con déficits neuropáticos tempranos o neuropatía cardiovascular autonómica y en quienes presentan comorbilidades que contraindiquen otros analgésicos. Es posible que este fármaco sea más eficaz aún si es combinado con otros compuestos como la duloxetina o el tapentadol.

Fuente: Lancet Neurology
14(2):162-173, Feb 2015

Autores: Finnerup N, Attal N,
Wallace M y colaboradores

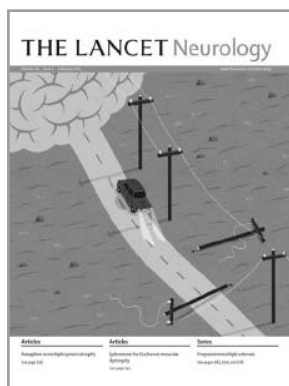
Institución: Aarhus University,
Aarhus, Dinamarca

Traducción textual:
Farmacoterapia para el Dolor
Neuropático en Adultos: Revisión
Sistemática y Metanálisis

Título: Pharmacotherapy for
Neuropathic Pain in Adults:
A Systematic Review and Meta-
Analysis

Farmacoterapia para el dolor neuropático

Se modificaron algunas de las recomendaciones sobre fármacos de primera y de segunda línea para tratar el dolor neuropático; sería importante evaluar las pruebas en el contexto de la práctica clínica real.



Introducción

El dolor neuropático es un cuadro provocado por lesiones que afectan el sistema nervioso somatosensitivo por diferentes causas; su impacto sobre la calidad de vida y los costos para el individuo afectado y la sociedad son importantes. Muchos pacientes no son tratados adecuadamente, tal vez por la escasa certeza en el diagnóstico y el uso de fármacos ineficaces. En los últimos años se propusieron diversas recomendaciones para la farmacoterapia del dolor neuropático, sobre todo las neuropatías diabéticas periféricas y la neuralgia posherpética. Se han corregido, además, varias recomendaciones debido a la incongruencia en los hallazgos de los ensayos clínicos y el análisis detallado de la calidad de las pruebas. El objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue evaluar todos los ensayos clínicos aleatorizados sobre diversos fármacos usados para tratar el dolor neuropático.

Métodos

Se usaron métodos estandarizados para analizar los resultados de los ensayos clínicos sobre este tema y elaborar recomendaciones adecuadas. Se realizó una búsqueda en bases de datos informatizadas y se incluyeron los estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados (con placebo u otros fármacos, con al menos 10 pacientes por grupo) publicados en revistas científicas. Se revisaron las referencias de los artículos hallados y se buscaron, además, datos de artículos no publicados. Se incluyeron pacientes de cualquier edad expuestos a farmacoterapia por dolor neuropático debido a lesiones o a enfermedades del sistema

nervioso somatosensitivo, como la neuralgia posherpética, la polineuropatía dolorosa asociada o no con diabetes, el dolor secundario a la amputación, el dolor posquirúrgico o postraumático de tipo neuropático (como la avulsión de plexo o el síndrome de dolor regional complejo de tipo 2), el dolor central posterior al accidente cerebrovascular, el dolor por lesiones de la médula espinal y el dolor relacionado con la esclerosis múltiple, entre otras causas. No se incluyeron pacientes con síndrome de dolor regional complejo de tipo 1, lumbalgia sin dolor radicular, fibromialgia o dolor facial atípico, dado que no cumplen los criterios actuales para dolor neuropático. La neuralgia del trigémino se analizó por separado porque hay pruebas de que la respuesta a la farmacoterapia es diferente a la de otros tipos de dolor neuropático. Se evaluaron las intervenciones sistémicas y las tópicas (vías oral, sublingual, orofaríngea, intranasal, subcutánea, intradérmica e inhalatoria) que hubieran durado al menos tres semanas o con un mínimo de tres semanas de seguimiento en el caso de que se hubieran realizado tratamientos de dosis únicas con eficacia a largo plazo (como los parches de capsaicina y la toxina botulínica). Se excluyeron los estudios en los que se hubieran probado las vías intravenosa, intramuscular y neuroaxial y aquellos en los que se usó analgesia preventiva. Para el análisis estadístico se calculó el número necesario para tratar (NNT) con el fin de que se redujera la intensidad del dolor 50% o 30%, o para que el alivio fuera al menos moderado, y el número necesario para dañar (NND) sobre la base del número de pacientes que abandonaron

el tratamiento por efectos adversos. Se registraron los efectos adversos graves y aquellos con incidencia > 10% y se usaron los métodos de Egger, de Duval y de Tweedie para estimar el sesgo de publicación.

Resultados

Se identificaron, en principio, 191 artículos publicados y 21 no publicados, además de otros 5 y 12 de estos, respectivamente, que se hallaron posteriormente. Se incluyeron en la presente revisión 229 artículos en los que se evaluó la utilidad de los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), otros antidepresivos, la pregabalina, el gabapentín (incluidas las formas de liberación extendida o con enacarbil), otros anticonvulsivos, el tramadol, los opioides, los cannabinoides, los parches con lidocaína al 5%, los parches y cremas con concentraciones altas de capsaicina, la toxina botulínica de tipo A, los antagonistas del N-metil-D-aspartato, la mexiletina y diversos compuestos tópicos, fármacos sistémicos y terapias combinadas. El 55% de los ensayos clínicos incluyó a individuos con polineuropatía diabética dolorosa o neuralgia posherpética, y en el 77% de los casos se pudieron calcular los NNT y NND. La media de los puntajes de calidad de Oxford fue de 4.1 (entre 2 y 5), con menor calidad en los

estudios más antiguos de antidepresivos tricíclicos y capsaicina (entre 3 y 4) y mayor calidad en los más recientes sobre pregabalina, gabapentín, IRSN, opioides y parches con alta concentración de capsaicina (> 4). Se analizó el sesgo de publicación de 165 artículos, se observó asimetría con 34 artículos faltantes teóricos y se ajustaron así las magnitudes de los efectos (se sugirió que estos están 10% sobreestimados). Tras el ajuste se observó que solo la magnitud del efecto de los parches de capsaicina, de 8%, se modificó a niveles no significativos. Mediante el método de metarregresión se halló que, en los estudios publicados en revistas revisadas por pares, la magnitud de los efectos era mayor (2.2, entre 1.5 y 3; $p = 0.009$), en comparación con los artículos identificados en repositorios informáticos (1.4, entre 1 y 1.9). No se detectaron diferencias significativas en la eficacia de los distintos fármacos sobre todas las formas de dolor neuropático. La duración de los estudios en general no superó las doce semanas; el más largo fue de 24 semanas. En 18 ensayos clínicos de antidepresivos tricíclicos controlados con placebo, de los cuales 12 evaluaron el uso de 25 a 150 mg diarios de amitriptilina, hubo 16 comparaciones positivas; la calidad de las pruebas se consideró moderada, sin signos de relación entre la dosis y la respuesta. El NNT combinado de 15 es-

Tabla 1. Fármacos o clases de fármacos con recomendaciones fuertes o débiles para su uso.

	Esquema de administración y dosis diarias totales	Recomendación
Recomendación fuerte para su uso		
Gabapentín	1200 a 3600 mg en tres dosis divididas	Primera línea
Gabapentín de liberación extendida o con enacarbil	1200 a 3600 mg en tres dosis divididas	Primera línea
Pregabalina	300 a 600 mg en dos dosis divididas	Primera línea
Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina y venlafaxina)	60 a 120 mg una vez por día (duloxetina), 150 a 225 mg una vez por día (venlafaxina de liberación extendida)	Primera línea
Antidepresivos tricíclicos	25 a 150 mg una vez por día o en dos dosis divididas	Primera línea
Recomendación débil para su uso		
Parches de capsaicina al 8%	Uno a cuatro parches en el área dolorosa por 30 a 60 minutos cada 3 meses	Segunda línea (dolor neuropático periférico)
Parches de lidocaína	Uno a tres parches en el área dolorosa una vez por día durante hasta 12 horas	Segunda línea (dolor neuropático periférico)
Tramadol	200 a 400 mg en dos (formulación de liberación extendida) o tres dosis divididas	Segunda línea
Toxina botulínica A subcutánea	50 a 200 unidades en el área dolorosa cada 3 meses	Tercera línea, uso por especialistas (dolor neuropático periférico)
Opioides fuertes	Titulación individual	Tercera línea

tudios fue de 3.6 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3 a 4.4) y el NND, de 13.4 (IC 95%: 9.4 a 24.4). Se identificaron 14 artículos en los que se probaron IRSN: nueve de ellos sobre la duloxetina (20 a 120 mg diarios), de los cuales siete fueron positivos; cuatro sobre la venlafaxina (150 a 225 mg diarios), la mitad positivos, y uno sobre la desvenlafaxina (resultados negativos). La calidad de las pruebas se consideró alta y el NNT y el NND fueron de 6.4 (IC 95%: 5.2 a 8.4) y de 11.8 (IC 95%: 9.5 a 15.2), respectivamente. De los 25 estudios controlados con placebo y aleatorizados que probaron el uso de 150 a 600 mg diarios de pregabalina, 18 fueron positivos y la calidad de las pruebas fue alta. Se halló relación entre la dosis y la respuesta, pero en dos investigaciones sobre polineuropatía relacionada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) los resultados fueron negativos. El NNT para este fármaco fue de 7.7 (IC 95%: 6.5 a 9.4) y el NND, de 13.9 (IC 95%: 11.6 a 17.4). De los 14 ensayos aleatorizados y controlados que valoraron la utilidad del gabapentín (900 a 3600 mg diarios) y los seis sobre las formas de liberación extendida o con enacarbil (1200 a 3600 mg diarios), nueve y cuatro respectivamente fueron positivos. El NNT combinado fue de 6.3 (IC 95%: 5 a 8.3) y de 8.3 (IC 95%: 6.2 a 13) en estos grupos y el NND fue de 25.6 (IC 95%: 15.3 a 78.6) y de 31.9 (IC 95%: 17.1 a 230), en ese orden. No se observó relación entre la dosis y la respuesta a estas intervenciones. La mayoría de los estudios sobre otros anticonvulsivos, incluidos topiramato, zonisamida, carbamazepina u oxcarbazepina, fueron negativos y los perfiles de seguridad fueron malos, con NND de entre 2 y 6.3. En siete investigaciones se evaluó el uso de tramadol (generalmente formas de liberación extendida, con dosis de hasta 400 mg diarios) y el NNT más alto fue de 6.4 (el combinado fue de 4.7, IC 95%: 3.6 a 6.7); el NND combinado fue de 12.6 (IC 95%: 8.4 a 25.3). Se hallaron dos estudios, uno positivo y otro negativo, sobre el uso de tapentadol y se consideró que habría riesgo de sesgo en el primero; el NNT fue alto. En trece ensayos clínicos se investigaron opioides fuertes, como la oxiconona (10 a 120 mg diarios) y la morfina (90 a 240 mg diarios), con calidad moderada de las pruebas y resultados positivos en 10 estudios. El NNT combinado fue de 4.3 (IC 95%: 3.4 a 5.8) y el NND, de 11.7 (IC 95%: 8.4 a 19.3). Se sugirió que el uso de dosis de 180 mg de morfina (o equivalentes de otros fármacos) sería la estrategia más eficaz. De nueve estudios en los que se probó el nabiximols, dos fueron positivos y en dos de los tres que evaluaron los parches de lidocaína, los resultados fueron negativos. La aplicación única de parches con alta concentración de capsaicina fue eficaz en cinco de siete estudios de pacientes con neuralgia posherpética o secundaria al

VIH, en comparación con parches con concentración mínima del compuesto. La calidad de las pruebas fue alta y el NNT fue de 10.6 (IC 95%: 7.4 a 18.8). En seis ensayos aleatorizados se estimó la eficacia de las inyecciones únicas de toxina botulínica de tipo A (50 a 200 unidades administradas por vía subcutánea en la región del dolor neuropático periférico) y en cuatro de los estudios más pequeños los resultados fueron positivos (NNT de 1.9, IC 95%: 1.5 a 2.4), pero en uno grande fueron negativos; la seguridad de la intervención fue buena. No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados con analgésicos convencionales no opioides (como el paracetamol o los antiinflamatorios no esteroideos). En siete estudios se usaron terapias combinadas y en dos se detectó que el uso de gabapentín y metformina o nortriptilina sería superior a la monoterapia con estos compuestos, con dosis menores y sin mayor incidencia de efectos adversos. Los resultados de la combinación de gabapentín y duloxetina fueron negativos. En siete estudios se compararon en forma aleatorizada y controlada, distintas intervenciones sin placebo, pero no se observaron diferencias en la eficacia o seguridad de los fármacos probados. Las recomendaciones son aplicables al dolor neuropático en general puesto que, a excepción de la neuralgia del trigémino, no se hallaron diferencias en la utilidad de los compuestos sobre distintas entidades. Se realizaron pocas investigaciones sobre el dolor neuropático relacionado con el cáncer, generalmente tratado con opioides, y las recomendaciones no serían aplicables al dolor agudo o sus exacerbaciones; en ninguno de los estudios se evaluaron niños, por lo que se desconoce la utilidad de estas intervenciones en esa población.

Discusión y conclusiones

Los resultados del presente metanálisis indican que la eficacia del tratamiento sistémico contra el dolor no depende de la causa subyacente de este, si bien el perfil de efectos adversos sí podría variar según el origen del dolor. El dolor secundario a la polineuropatía por VIH y la radiculopatía parecen ser formas más refractarias al tratamiento que otras etiologías, posiblemente por la magnitud importante de respuesta al placebo observada en algunos de los estudios sobre estos temas o las comorbilidades psicosociales asociadas. El uso de parches con alta concentración de capsaicina fue la intervención más susceptible a sesgos de publicación. En general, los resultados de todos los tratamientos fueron modestos, con NNT para reducir el dolor un 50% de entre 4 y 10 en la mayoría de los estudios con resultados positivos. Los autores concluyen que se modificaron algunas de las recomendaciones sobre fármacos de primera y de segunda línea para tratar el dolor neuropático y que sería importante evaluar las pruebas en el contexto de la práctica clínica real.

Fuente: Clinical Drug Investigation 37(1):95-102, Ene 2017

Autores: Otsuki T, Higuchi T, Abe M y colaboradores

Institución: Nihon University School of Medicine, Tokio, Japón; University of Western Australia, Crawley, Australia

Traducción textual: Eficacia y Seguridad de la Pregabalina para el Tratamiento del Dolor Neuropático en Pacientes que se Someten a Hemodiálisis

Título: Efficacy and Safety of Pregabalin for the Treatment of Neuropathic Pain in Patients Undergoing Hemodialysis



Pregabalina en el dolor neuropático en hemodiálisis

La pregabalina es una estrategia eficaz para tratar el dolor neuropático periférico en pacientes en hemodiálisis, pero se debe hacer seguimiento cuidadoso de los efectos adversos y las dosis administradas.

Introducción

El dolor crónico puede ser nociceptivo, neuropático o psicógeno, y la causa del segundo puede ser periférica o bien central. Algunas enfermedades que habitualmente cursan con dolor neuropático periférico son la neuropatía diabética, la neuralgia posherpética, el dolor posquirúrgico crónico, el dolor por miembro fantasma y el síndrome de túnel carpiano secundario a amiloidosis relacionada con la diálisis. En individuos con accidente cerebrovascular o lesiones de la médula espinal es frecuente observar dolor neuropático central. En Japón, la causa principal de diálisis es la nefropatía diabética, y en muchos de estos pacientes hay, además, neuropatía secundaria a esta enfermedad o bien dolor neuropático periférico por la amiloidosis relacionada con la diálisis. En ocasiones este dolor no puede ser aliviado eficazmente mediante antiinflamatorios no esteroides (AINE). La pregabalina ha sido recomendada como primera línea de tratamiento de pacientes con dolor neuropático en varias normas sobre este tema, junto con compuestos como los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina y el gabapentín. La dosis habitual de pregabalina es de 75 mg dos veces por día o bien 50 mg tres veces por día, y en sujetos con función renal normal se suele aumentar a 300 mg diarios tras 1 a 2 semanas (hasta un máximo de 600 mg diarios). En individuos en hemodiálisis se indican dosis de inducción de 25 o 50 mg diarios y dosis de mantenimiento de 50 o 75 mg por día, con dosis máximas de 100 o 150 mg diarios, dado que hay ma-

yor tiempo de vida media de eliminación, hasta cinco veces, y es posible que haya mayores tasas de efectos adversos si se usan las dosis habituales. El efecto de alivio del dolor de la pregabalina se relaciona con la inhibición de ciertos canales de calcio, pero existe poca información sobre su uso en sujetos en hemodiálisis. El objetivo del presente estudio fue evaluar su eficacia y seguridad en un grupo de pacientes con dolor neuropático periférico que se someten a hemodiálisis.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, abierto y multicéntrico en el que los pacientes recibieron 25 mg diarios de pregabalina por vía oral, con la posibilidad de aumentar las dosis cada dos semanas en caso de respuesta insuficiente, hasta un máximo de 150 mg diarios. Los individuos, que realizaban hemodiálisis o hemodiafiltración tres veces por semana en sesiones de cuatro horas, fueron seguidos por doce semanas. Se incluyeron sujetos de entre 20 y 85 años que se hubieran sometido a este tratamiento durante más de seis meses al momento del inicio del estudio y en quienes un neurólogo hubiera diagnosticado dolor neuropático periférico. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca grave, angina de pecho, infarto de miocardio, angioedema o accidente cerebrovascular en los seis meses previos, a aquellos con enfermedades infecciosas, de tiroides, tumores malignos o que recibieran terapia con corticoides o inmunosupresores, a los que estuvieran internados, a quienes presentaran hipersensibilidad a la pregabalina y a aquellos con demencia. Se permitió que

los individuos continuaran sus tratamientos habituales, incluidos AINE, antihipertensivos, estimulantes de la eritropoyesis, quelantes de fosfato, hipolipemiantes; todos los pacientes recibieron eritropoyetina recombinante humana. Se evaluó el dolor presente antes del tratamiento con pregabalina y después de éste mediante la escala visual analógica; se usó el cuestionario *Short Form Health Survey* para evaluar cambios en la salud y la calidad de vida relacionada con ésta y se registraron los efectos adversos de la intervención para analizar su seguridad y tolerabilidad. Se tomaron muestras de sangre para determinar diversos parámetros, se midió la presión arterial sistólica y diastólica y se realizaron radiografías de tórax. Para el análisis estadístico se usó la prueba de la *t* de Student y la de Cohen, y se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

Se evaluaron inicialmente 257 pacientes, de los cuales 45 fueron considerados elegibles para el estudio, y 10 no completaron el tratamiento o las evaluaciones necesarias. No se modificaron los tratamientos que recibían los individuos, y ninguno requirió paracetamol o terapia intravenosa con hierro. Ocho pacientes recibieron dosis finales de 25 mg, 19, dosis de 50 mg, 7, dosis de 75 mg y uno, dosis de 100 mg; la media de la dosis administrada en todo el grupo fue de 50.7 ± 18.6 mg diarios. La media de puntajes de dolor se redujo de 52.4 ± 18.7 mm iniciales a 34.1 ± 18.3 mm al finalizar el estudio ($p < 0.0001$), y se detectó mejoría significativa en todos los ítems del puntaje de calidad de vida, incluidos los componentes mentales y físicos. No se observaron diferencias significativas en los parámetros de laboratorio evaluados, como la uremia, la albúmina, los electrolitos, el perfil de lípidos o la proteína C-reactiva. Diez pacientes fueron excluidos del estudio durante la intervención: seis abandona-

ron en las primeras dos semanas por efectos adversos (uno por náuseas, dos por somnolencia y tres por mareos) probablemente relacionados con la terapia; tras 4 semanas ésta fue interrumpida en dos casos por mareos y en otro por mala adhesión terapéutica; un paciente abandonó tras seis semanas debido al efecto insuficiente de la pregabalina. De los individuos que completaron el estudio, uno informó mareos luego del inicio del tratamiento, pero los síntomas cedieron a los tres días. Ningún paciente informó la presencia de edema periférico.

Discusión y conclusiones

En los últimos años ha mejorado la comprensión sobre los mecanismos etiológicos responsables del dolor neuropático, y se usa medicación para este problema en forma más generalizada. En Estados Unidos y Europa existen normas de tratamiento del dolor neuropático periférico, y existen pruebas sobre la gran eficacia de la pregabalina en el contexto de la neuralgia postherpética y la neuropatía diabética, además de otras formas de dolor neuropático periférico, en comparación con otros fármacos. En un estudio europeo se informó que el 37% de los casos de dolor asociado con lumbalgia crónica están relacionados con un componente neuropático. Este tipo de dolor está presente en el 30% al 40% de los sujetos que se someten a toracotomía, 20% al 30% de las mujeres intervenidas quirúrgicamente por cáncer de mama y 10% de los pacientes que se someten a cirugía de hernia inguinal. El *Short Form Health Survey* es un cuestionario usado frecuentemente para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud; en el presente estudio, los puntajes no empeoraron cuando se administró pregabalina, y hubo mejoría tanto del componente físico como del mental, además de sobre los niveles de dolor. La pregabalina inhibe el ingreso de calcio en las sinapsis y la liberación

Tabla 1. Cambios en los puntajes de calidad de vida del cuestionario *Short Form Health Survey* antes del tratamiento con pregabalina y después de éste. Valores presentados como media $\pm$ desviación estándar.

Ítems del <i>Short Form Health Survey</i>	Basal	Final	Valor de <i>d</i> de Cohen	Valor de <i>p</i>
1 Salud en general	43.1 $\pm$ 8.8	47.8 $\pm$ 8.1	0.56	0.0155
2 Función física	37.8 $\pm$ 12.6	42.7 $\pm$ 8.0	0.47	0.0233
3 Papel del aspecto físico	36.7 $\pm$ 12.9	44.1 $\pm$ 9.0	0.67	0.0002
4 Dolor corporal	39.8 $\pm$ 7.1	44.7 $\pm$ 8.2	0.64	0.0002
5 Vitalidad	43.0 $\pm$ 8.0	48.3 $\pm$ 7.6	0.68	0.0007
6 Funcionamiento social	40.5 $\pm$ 11.9	44.8 $\pm$ 11.3	0.37	0.0031
7 Salud mental	44.8 $\pm$ 8.1	48.6 $\pm$ 7.4	0.49	0.0019
8 Papel del aspecto emocional	45.3 $\pm$ 7.9	48.5 $\pm$ 6.5	0.44	0.0036

de neurotransmisores excitatorios como el glutamato, la noradrenalina y la sustancia P, por lo que es útil para reducir el dolor. Es posible que tenga, además, efectos centrales por la mayor activación del sistema descendente de inhibición del dolor. La determinación de los niveles de proteína C-reactiva permitió confirmar que el alivio del dolor no se relacionaba con efectos antiinflamatorios. La frecuencia de los efectos adversos asociados con este fármaco es alta, especialmente a mayores dosis y en sujetos de mayor edad. Dado que

la pregabalina es excretada por los riñones, se deben ajustar las dosis sobre la base de la función renal: en pacientes en hemodiálisis se usan dosis iniciales de 25 o 50 mg diarios, que son aumentadas gradualmente según la tolerabilidad.

Los autores concluyen que la pregabalina es una estrategia eficaz para tratar el dolor neuropático periférico en pacientes en hemodiálisis, pero se debe hacer seguimiento cuidadoso de los efectos adversos y las dosis administradas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicsalud.com