

Utilidad de la pregabalina en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa

EVANGELINA BOIX CARREÑO
Y ANTONIO MIGUEL PICÓ ALFONSO

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España.

PREGABALIN FOR THE TREATMENT OF PAINFUL DIABETIC POLYNEUROPATHY

Neuropathy is a frequent complication of diabetes mellitus. A substantial percentage of patients with diabetic polyneuropathy report chronic neuropathic pain with significant impairment of quality of life. Pregabalin is a drug with antiepileptic, analgesic and anxiolytic activity, which has been demonstrated to be useful in the treatment of peripheral neuropathic pain. The present article reviews the pharmacological profile and scientific evidence that justifies the use of this drug in painful diabetic polyneuropathy.

Key words: Pregabalin. Diabetic neuropathy. Neuropathic pain.

La neuropatía es una complicación frecuente de la diabetes mellitus. Un porcentaje significativo de los pacientes con neuropatía diabética presenta dolor neuropático crónico con impacto en el paciente y su calidad de vida. La pregabalina es un fármaco con actividad antiepiléptica, analgésica y ansiolítica del que se ha demostrado utilidad en el tratamiento del dolor neuropático periférico. En el presente artículo se revisan sus propiedades farmacológicas y la evidencia científica que justifica la utilidad de la pregabalina en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa.

Palabras clave: Pregabalina. Neuropatía diabética. Dolor neuropático.

La neuropatía diabética es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus. Pese a que constituye el principal factor de riesgo de pie diabético y su importante repercusión en la calidad de vida de los pacientes, históricamente se le ha prestado poca atención en comparación con otras complicaciones tardías de la diabetes, como la retinopatía, la nefropatía o la enfermedad vascular.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética es una complicación frecuente de la diabetes tanto tipo 1 como tipo 2, que se define como “la presencia de signos y síntomas de disfunción del sistema nervioso periférico en pacientes con diabetes, tras la exclusión de otras causas”¹. Los principales factores de riesgo de neuropatía diabética son la duración de la diabetes mellitus y el grado de control metabólico. Aproximadamente un 7,5% de los pacientes presentan ya esta complicación cuando se establece por primera vez el diagnóstico de diabetes y la neuropatía está presente hasta en el 45% de los diabéticos con más de 25 años de evolución de la enfermedad². Un estudio epidemiológico realizado en nuestro país cifra la prevalencia de esta complicación en un 22,7% de los pacientes diabéticos, y alcanza al 44,2% del subgrupo con diabetes de más de 30 años de evolución³. Respecto a la importancia del control glucémico, el ensayo clínico DCCT (Diabetes Control and Complication Trial)⁴ y el UKPDS (United

Correspondencia: Dra. E. Boix Carreño.
Pda. Alzabares Alto P1, 146-147. 03290 Elche. Alicante. España.
Correo electrónico: ev.boixe@coma.es

Manuscrito recibido el 5-7-2006 y aceptado para su publicación el 16-10-2006.

TABLA 1. Clasificación de la neuropatía diabética

Polineuropatías simétricas generalizadas
Sensitiva aguda
Sensitivomotriz crónica
Autonómica
Neuropatías focales y multifocales
Craneal
Troncular
Periférica aislada
Motriz proximal (amiotrofia)
Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica

Kingdom Prospective Diabetes Study)⁵, realizados en pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2 respectivamente, han demostrado claramente que el control metabólico estricto reduce el riesgo de neuropatía diabética. Por otra parte un estudio reciente ha demostrado que la obesidad, la hipertrigliceridemia, el hábito tabáquico y la hipertensión arterial son factores de riesgo independientes para el desarrollo de esta complicación⁶. Por tanto, la optimización del control glucémico y el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular mencionados constituyen la estrategia adecuada para prevenir la aparición de esta y otras complicaciones de la diabetes.

La neuropatía diabética se clasifica en una serie de síndromes clínicos en función de su distribución anatómica y de los síntomas y signos clínicos que manifiestan los pacientes (tabla 1).

La polineuropatía sensitivomotriz crónica distal y simétrica (PND) es la forma de presentación más frecuente, afecta a las extremidades inferiores y en casos graves también a las superiores, con una distribución característica en calcetín y guante. Clínicamente se manifiesta mediante una serie de síntomas “negativos” como consecuencia de la disminución de la sensibilidad táctil y propioceptiva y unos síntomas “positivos” que aparecen de forma espontánea o en respuesta a ciertos estímulos. Los pacientes describen estos últimos como sensación de quemazón, escozor, hormigueos (tabla 2). Los síntomas pueden variar en intensidad con el tiempo, pero persisten durante años y característicamente se exacerban por la noche.

El diagnóstico se establece tras una cuidadosa exploración clínica de los miembros inferiores en la que se demuestra una disminución de la sensibilidad táctil y propioceptiva y una abolición de los reflejos osteotendinosos rotuliano y aquileo. La electromiografía puede ser de utilidad para confirmar el diagnóstico. Tal y como se menciona en la definición, para poder establecer el diagnóstico de neuropatía diabética hay que excluir otras causas de neuropatía como pueden ser el hipotiroidismo, el déficit de vitamina B₁₂, la uremia o la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica.

Aunque hasta un 50% de los pacientes con PND permanecen asintomáticos, la pérdida de la sensibilidad protectora determina un alto riesgo de lesiones en miembros inferiores que, en ocasiones, requieren amputaciones. La gravedad de estas consecuencias, tanto

TABLA 2. Síntomas positivos de la polineuropatía diabética

Síntoma	Descripción
Dolor paroxístico o lancinante	Sensación de calambre, latigazo o corriente eléctrica
Dolor urente o quemante	Sensación de quemazón o escozor
Parestesias	Hormigueos
Disestesias	Sensación rara y desagradable
Alodinia	Dolor desencadenado por estímulos que habitualmente no son dolorosos
Hiperalgnesia	Un estímulo que normalmente produciría un dolor leve desencadena un dolor intenso

en calidad de vida para el paciente como en incremento de costes económicos para los sistemas de salud⁷, justifica que se recomiende el cribado anual de neuropatía diabética.

EL DOLOR NEUROPÁTICO

El dolor se define como una experiencia sensitiva y emocional desagradable en relación con una lesión tisular real o potencial⁸. Esta definición de dolor permite comprender que el dolor no sólo es una experiencia sensitiva, sino también emocional que puede afectar a la calidad de vida del paciente.

El dolor puede clasificarse en agudo o crónico dependiendo de su duración. El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos; se manifiesta generalmente después de una lesión tisular somática o visceral, es autolimitado y desaparece habitualmente con la lesión que lo originó. Tiene una función de protección biológica al actuar como una señal de alarma en el tejido lesionado. Los síntomas psicológicos asociados son escasos y habitualmente limitados a una ansiedad leve. El dolor crónico, sin embargo, no posee una función protectora y, más que un síntoma de una lesión, se puede considerar en sí mismo una enfermedad. Se ha definido como un dolor que persiste al menos un mes después de la lesión causal, y puede persistir largo tiempo e incluso una vez sanada la lesión. El dolor crónico suele ser resistente a múltiples tratamientos y tiene relación con numerosos síntomas psicológicos: depresión, ansiedad, miedo, insomnio y alteraciones del comportamiento, en especial de las relaciones sociales.

En función de los mecanismos fisiopatológicos que lo desencadenan, el dolor también puede clasificarse en nociceptivo o neuropático. El dolor nociceptivo se produce como consecuencia de una lesión somática o visceral y en la mayoría de los individuos forma parte de la reacción normal a dicha lesión. El dolor neuropático es el resultado de una lesión y la alteración de la transmisión de la información nociceptiva en el sistema nervioso central o periférico. Una de sus principales características es la alodinia, es decir, la aparición de dolor en respuesta a estímulos que habitualmente

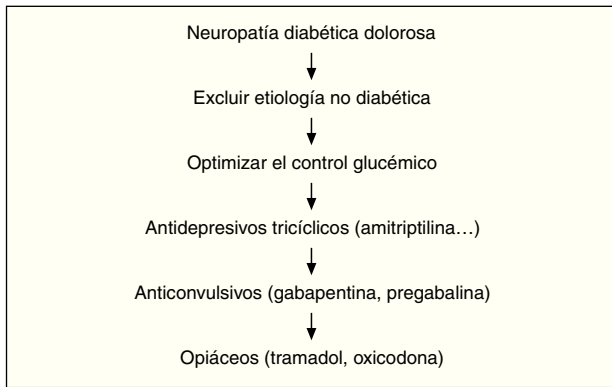


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento de la neuropatía diabética propuesto por la American Diabetes Association¹³.

no son dolorosos. La neuralgia posherpética y la neuropatía diabética son los dos tipos de dolor neuropático crónico más frecuentes en la práctica clínica. De hecho, se estima que entre un 3 y un 27% de los pacientes diabéticos con neuropatía presentan dolor neuropático crónico significativo⁹⁻¹¹, lo que supone un considerable número de pacientes, teniendo en cuenta la elevada prevalencia de esta complicación.

Tal y como se ha mencionado, el dolor neuropático crónico tiene gran impacto en el paciente y su calidad de vida. Un estudio publicado por Galer et al¹² sobre características del dolor y su impacto en la calidad de vida de los pacientes con neuropatía diabética encuentra una puntuación media del dolor de 5,75 sobre una escala de puntuación de 0-10. La mayoría de los pacientes (53%) refirieron dolor constante y diario. Además, el 57% de los pacientes refirieron una interferencia significativa del dolor con el sueño nocturno y el 56,6%, con su trabajo habitual. Porcentajes similares refirieron interferencia con actividades de recreo. Este marcado impacto en la calidad de vida del paciente determina que a menudo el dolor se asocie a depresión. Además el dolor neuropático no responde bien a los analgésicos habituales, por lo que supone en ocasiones un verdadero reto terapéutico para el profesional médico.

TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Aunque actualmente no se dispone de tratamientos farmacológicos que afronten específicamente los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan la neuropatía diabética, un número cada vez mayor de fármacos son capaces de aliviar el dolor asociado a esta complicación. Sin embargo, de muchos de estos fármacos no se ha demostrado utilidad clínica de forma rigurosa en ensayos clínicos aleatorizados, controlados y con suficiente número de pacientes, por lo que su empleo en la práctica clínica habitual resulta en ocasiones difícil de justificar.

El algoritmo terapéutico de la neuropatía diabética dolorosa propuesto por la American Diabetes Association

(fig. 1) incluye como primer escalón terapéutico, tras la optimización del control metabólico, los antidepresivos tricíclicos¹³. El principal inconveniente de los antidepresivos tricíclicos es su estrecho margen terapéutico y la elevada incidencia de efectos adversos, algunos de los cuales pueden ser graves. El siguiente escalón terapéutico lo constituyen los anticonvulsivos, entre los que se incluyen, fundamentalmente, la gabapentina y la pregabalina.

La pregabalina (Lyrica®) es un fármaco con actividad antiepiléptica y analgésica aprobado en julio de 2004 por la Unión Europea para el tratamiento del dolor neuropático periférico. También está aprobada su indicación en el tratamiento combinado de las crisis epilépticas parciales y, recientemente, en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. A continuación se revisa la evidencia científica que justifica su empleo y su utilidad en el manejo de la neuropatía diabética dolorosa.

PREGABALINA

Mecanismo de acción

La pregabalina es un análogo del ácido gammaaminobutírico (GABA) con estructura química y mecanismo de acción similares a los de la gabapentina. Ambos fármacos tienen un perfil farmacológico semejante, con actividad antiepiléptica y analgésica, aunque la pregabalina es más potente, pues logra la misma eficacia con dosis 2-4 veces menores. A pesar de la semejanza estructural con el GABA, se sabe que no interacciona directamente con los receptores gabaérgicos ni se metaboliza a GABA o a agonistas gabaérgicos. La pregabalina se une de forma selectiva a la proteína $\alpha 2\delta$, que es una subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes de voltaje¹⁴, con lo que modula la secreción de neurotransmisores excitadores como el glutamato y la sustancia P¹⁵. Se acepta que uno de los principales mecanismos implicados en el dolor neuropático crónico es la activación sostenida de las fibras C y A δ dolorosas, que liberan continuamente neurotransmisores excitadores como glutamato o sustancia P. La pregabalina, al reducir la captación presináptica de calcio, disminuiría la liberación de neurotransmisores de la señal dolorosa. Este mecanismo de acción, común a la pregabalina y la gabapentina, resulta novedoso y distinto del de otros fármacos anticonvulsivos con actividad contra el dolor neuropático (carbamazepina, topiramato, lamotrigina, etc.) y con toda probabilidad justifica su mayor eficacia. En este sentido, los estudios en animales han demostrado que la unión de pregabalina a la proteína $\alpha 2\delta$ es un requisito indispensable para la acción analgésica del fármaco¹⁵.

Farmacocinética y metabolismo

La pregabalina se absorbe rápidamente casi en su totalidad tras su administración oral en ayunas y al-

canza concentraciones máximas al cabo de 1 h de tomarla. Desde el punto de vista farmacocinético, la biodisponibilidad oral del fármaco es muy elevada, de más del 90%¹⁶. La toma simultánea con alimentos retrasa su absorción, pero no la cuantía de ésta¹⁷. La pregabalina no sólo se absorbe muy rápidamente, sino que penetra rápida y extensamente en el SNC. La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas, lo que facilita su entrada en el SNC¹⁶. Con respecto a su metabolismo, la principal vía de eliminación de pregabalina es la excreción renal, de tal forma que el 98% de la dosis administrada se elimina como fármaco intacto por la orina. El aclaramiento renal es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina en los pacientes no sometidos a diálisis. El fármaco también se elimina de forma efectiva en los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, y en una sesión de hemodiálisis de 4 h se elimina un 50-60% del fármaco inicialmente en circulación¹⁸. La práctica ausencia de metabolismo en el hígado y la escasa unión a proteínas plasmáticas se traducen en la ausencia de interacciones farmacológicas significativas. Concretamente, no se ha observado interacciones farmacocinéticas entre la pregabalina y la fenitoína, la carbamazepina, el ácido valproico, la lamotrigina, el topiramato o el fenobarbital^{16,19}. Un metaanálisis farmacocinético de una población de 1.099 voluntarios sanos, pacientes con insuficiencia renal o pacientes con dolor crónico, ha demostrado que tampoco hay interacciones entre la pregabalina y la insulina o los hipoglucemiantes orales²⁰. Farmacodinámicamente, parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motriz causada por oxycodona y puede también potenciar los efectos del etanol y el lorazepam¹⁶. La pregabalina presenta una variabilidad farmacocinética interindividual muy reducida y hay una relación lineal entre la cantidad de pregabalina ingerida y el máximo plasmático¹⁶. Por lo tanto, tras una dosis de pregabalina, la concentración plasmática alcanzada es relativamente previsible y cada incremento de dosis supone un incremento sérico del fármaco directamente proporcional²¹. Esta correlación dosis-concentración sérica evita la necesidad de monitorizar las concentraciones plasmáticas del fármaco.

Eficacia en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa

La eficacia de la pregabalina para el tratamiento del dolor neuropático en la neuropatía diabética se ha demostrado en 5 estudios multicéntricos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo que han incluido a un total de 1.336 pacientes²²⁻²⁶.

Los criterios de inclusión de los pacientes en esos estudios fueron: edad \geq 18 años y diagnóstico de neuropatía diabética dolorosa de 1 a 5 años de duración. Antes de iniciar el estudio, los pacientes debían presentar además una puntuación basal media de 4 o más puntos en una escala de dolor de 11 puntos (0-10) y

superior a 40 mm en la escala visual analógica (EVA) de dolor²⁷. La variable principal de eficacia fue la reducción del dolor basal al final del período de tratamiento, determinado cuantificando la media semanal de la puntuación del dolor en la escala de valoración de 11 puntos. Una reducción del dolor basal \geq 50% se consideró indicio de respuesta terapéutica o de paciente respondedor. No obstante, Farrar et al²⁸ han demostrado que una reducción en la puntuación del dolor de 2 puntos o del 30% es clínicamente importante, pues el paciente la percibe de forma objetiva y consistente. Las variables secundarias de eficacia fueron: cuestionario de dolor Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)²⁷, interferencia con el sueño mediante una escala de 11 puntos²⁴, escala de Impresión Global de Cambio respondida por el paciente y por el clínico en una escala de 7 puntos²⁴, la calidad de vida valorada mediante el cuestionario de 36 ítems Short-form Health Survey²⁹ y estado de ánimo evaluado mediante el Profile Mood Status³⁰, que es un cuestionario validado de estado psicológico.

En 3 de estos ensayos, que incluyeron a un total de 723 pacientes²²⁻²⁴, se compararon dosis fijas de pregabalina 3 veces al día con placebo. Los pacientes incluidos tenían una media de edad de 60 años y una puntuación media del dolor al inicio del estudio $>$ 6. Los 3 ensayos demostraron que la pregabalina a dosis de 300 o 600 mg al día es más eficaz que el placebo en la reducción del dolor neuropático y mejora la puntuación media del dolor. La dosis de 75 mg al día no fue eficaz y se demostró que es una dosis infraterapéutica, y la de 150 mg al día sólo fue de utilidad en algunos pacientes. Los pacientes respondedores a pregabalina a dosis de 300 o 600 mg al día fueron más del doble que los tratados con placebo (un 39-48% frente a un 15-18%). Los pacientes tratados con estas dosis también presentaron una mejoría significativa de las variables secundarias analizadas. En los 3 estudios la mejoría del dolor experimentada con pregabalina se inició en la primera semana de tratamiento y se mantuvo estable durante las 5-8 semanas que duraron los estudios.

Otro ensayo clínico, que incluyó a 383 pacientes, comparó dosis fijas de pregabalina en 2 tomas diarias y placebo²⁵. En ese estudio, la dosis de pregabalina de 600 mg al día se demostró más eficaz que el placebo: la proporción de respuestas al tratamiento con pregabalina 600 mg fue más elevada que con placebo (el 46 y el 30%) y también mejoró significativamente la calidad del sueño nocturno. La mejoría experimentada con el fármaco se prolongó durante las 102 semanas que duró el estudio.

Por último, un estudio que incluyó 338 pacientes con los diagnósticos de polineuropatía diabética dolorosa (249 pacientes) o neuralgia postherpética (89 pacientes) comparó dos regímenes de pregabalina, uno a dosis fijas y otro con dosis flexibles, con placebo²⁶. La dosificación fija consistió en una dosis de 300 mg al día durante una semana, seguida de una dosis de 600

mg al día durante las 11 semanas restantes que duró el ensayo. En el grupo de dosificación flexible, los pacientes recibieron dosis crecientes de pregabalina, de 150, 300, 450 y 600 mg al día, ajustada semanalmente en función de la respuesta individual y la tolerancia al fármaco. En todos los casos la dosis total de pregabalina se administró en 2 dosis diarias. Los resultados obtenidos demostraron que la pregabalina, tanto a dosis fijas como a dosis flexibles, reduce significativamente la puntuación media del dolor y mejora la calidad del sueño nocturno, aunque no se dispone de datos separados sobre los pacientes con PND y neuralgia postherpética.

Estudios abiertos de seguimiento a largo plazo, publicados en forma de comunicaciones a congresos, indican que la eficacia analgésica se mantiene en pacientes que reciben tratamiento prolongado durante más de 420 días, indicio de que no se produce un fenómeno de tolerancia al fármaco con su uso continuado^{31,32}.

Por último, se ha publicado también, en forma de comunicación a congreso, un estudio que resalta la eficacia de la pregabalina en pacientes resistentes a otros tratamientos analgésicos (amitriptilina más gabapentina más al menos un tratamiento de tercera línea)³³. Se incluyó a 45 pacientes con neuropatía diabética dolorosa que presentaban inadecuado control algólico o efectos adversos intolerables tras 2 semanas de tratamiento con un antidepresivo tricíclico, gabapentina y un analgésico opioide. La dosis de pregabalina osciló entre 150 y 600, ajustada en función de la tolerancia individual. Se permitió el uso de otros analgésicos simultáneamente, incluida la gabapentina. Tras 15 meses de tratamiento, se produjo una reducción del dolor, valorado mediante la EVA, de 73 a 47 mm y el 36% de los pacientes experimentaron una reducción de la puntuación del dolor $\geq 50\%$. Estos datos avalan la utilidad del fármaco en los pacientes en que han fracasado otras alternativas terapéuticas. Adicionalmente, sobre la base de estos estudios, se ha estimado³⁴ para la pregabalina un número de pacientes que es necesario tratar (NNT) de 3,3. El NNT es un parámetro indicativo de la eficacia de un fármaco analgésico y se define como el número de pacientes que es necesario tratar para conseguir que un paciente experimente un alivio del dolor superior al 50%.

Perfil de seguridad y tolerancia

Los pacientes de los estudios mencionados, en general, toleraron bien la pregabalina. Las tasas de cumplimiento terapéutico en los estudios han oscilado entre el 85 y el 94%, frente a un 85-92% para placebo²²⁻²⁴. En el estudio de dosis flexibles, la tasa de cumplimiento fue del 63,7% con pregabalina y del 53,8% con placebo²⁶. Los efectos adversos que se han registrado con mayor frecuencia durante el tratamiento con pregabalina han sido mareo, somnolencia y edema periférico de intensidad leve o moderada. No obstante, estos efectos adversos suelen remitir durante

TABLA 3. Incidencia de efectos adversos con pregabalina (PGB)

	Inestabilidad (%)	Somnolencia (%)	Edema periférico (%)
Richter et al ²²			
Placebo (n = 85)	2,4	3,5	4,7
PGB 600 (n = 82)	37,8	22	17,1
Lesser et al ²³			
Placebo (n = 97)	5,2	4,1	2,1
PGB 300 (n = 81)	27,2	23,5	7,4
PGB 600 (n = 82)	39	26,8	13,4
Rosenstock et al ²⁴			
Placebo (n = 70)	11,4	2,9	5,7
PGB 300 (n = 76)	35,5	19,7	10,5

el primer mes de tratamiento. Otros efectos menos frecuentes han sido náuseas, incremento ponderal, cefalea, astenia, sequedad oral, visión borrosa y estreñimiento (tabla 3). La incidencia de efectos secundarios depende de la dosis. Así, la incidencia de inestabilidad con pregabalina a dosis de 150 mg al día fue del 10%²², mientras que con dosis de 300 o 600 mg al día, aumenta a un 27-39%^{23,24}.

Por otra parte, no se ha constatado que la pregabalina produzca cambios significativos en cuanto al control glucémico evaluado mediante cambios en la glucohemoglobina (HbA_{1c}).

No hay datos sobre la seguridad del producto durante el embarazo o la lactancia.

El número de pacientes que es necesario tratar para que aparezca un efecto adverso (NNH) es un indicador de la tolerancia a un fármaco. En el caso de la pregabalina, se ha estimado³⁴ en 3,7.

Posología

La pregabalina a dosis de 150-600 mg al día constituye, por tanto, un tratamiento eficaz y bien tolerado para el tratamiento del dolor neuropático. La única contraindicación formal para su empleo es la hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 150 mg al día repartidos en 2 o 3 dosis y aumentar en 3-7 días a 300 mg, en función de la respuesta al tratamiento y la tolerancia. Si en una semana la respuesta no es totalmente satisfactoria, se puede aumentar la dosis a 600 mg. No obstante, la experiencia clínica señala que el inicio del tratamiento con dosis menores (75 mg) minimiza la aparición de efectos adversos. En pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min, se recomienda reducir la dosis de pregabalina a la mitad; en los pacientes con aclaramiento de creatinina entre 15 y 30 ml/min, a una cuarta parte y en pacientes con aclaramientos inferiores, a una octava parte. En pacientes sometidos a hemodiálisis, debe administrarse una dosis suplementaria de 25 a 100 mg inmediatamente después de la sesión de diálisis. Si por algún motivo es necesario suspender el tratamiento, se recomienda retirar el fármaco de forma gradual durante un período mínimo de una semana³⁵.

QUÉ APORTA LA PREGABALINA AL TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA DOLOROSA

Aunque actualmente no se dispone de estudios que comparen directamente la pregabalina con otras opciones terapéuticas, sí se puede comparar los NNT y los NNH estimados (tabla 4)³⁴. Respecto a otras opciones terapéuticas, la pregabalina puede ofrecer ciertas ventajas, que se discute a continuación.

La American Diabetes Association considera que los antidepresivos tricíclicos constituyen el primer escalón terapéutico en el tratamiento farmacológico de la neuropatía diabética dolorosa¹³. La mayor evidencia disponible en cuanto a eficacia para este grupo de fármacos se refiere a la amitriptilina. De la amitriptilina se ha demostrado en varios ensayos clínicos que reduce significativamente el dolor asociado a neuropatía diabética; sin embargo, el número total de pacientes incluidos en ellos ha sido escaso (168 pacientes)³⁶⁻³⁹. Los antidepresivos tricíclicos presentan como principal inconveniente un estrecho margen terapéutico y una elevada incidencia de efectos adversos (estreñimiento, mareo, sequedad oral, incremento ponderal, retención urinaria, hipotensión ortostática, trastornos de conducción cardíaca, etc.), algunos de los cuales pueden ser graves. De hecho, el Ministerio de Sanidad español incluye este grupo terapéutico dentro de un grupo de fármacos denominados "no apropiados para el anciano" por sus efectos secundarios⁴⁰. Además, están contraindicados en una serie de situaciones clínicas que aparecen en el paciente diabético con cierta frecuencia (glaucoma, hipertrofia benigna de próstata, retención urinaria, insuficiencia cardíaca y otras cardiopatías, hipotensión ortostática, trastornos de la función hepática), lo que limita su utilidad en estos pacientes.

El siguiente escalón terapéutico lo constituyen los anticonvulsivos. Los dos únicos actualmente aprobados por la Agencia Española del Medicamento para la indicación de neuropatía diabética dolorosa son la pregabalina y la gabapentina. Aunque ambos fármacos comparten estructura química y mecanismo de acción, presentan algunas diferencias en cuanto a farmacocinética que pueden ser clínicamente relevantes. Así, mientras la absorción de la pregabalina presenta una cinética lineal que determina una excelente correlación entre la dosis administrada y la concentración plasmática alcanzada, la de gabapentina es saturable y no lineal. Es decir, los incrementos progresivos de dosis de gabapentina no se traducen en incrementos proporcionales de concentración plasmática del fármaco⁴¹. A efectos prácticos, esto se traduce en una mayor variabilidad interindividual e intraindividual en cuanto a concentración sérica alcanzada y una menor previsibilidad de acción con gabapentina que con pregabalina²¹. Por otro lado, la mayor duración de la acción de la pregabalina respecto a la gabapentina²⁵ permite su administración oral en 2 dosis en lugar de 3. La mayor comodidad de dosificación facilita el cumplimiento terapéutico, especialmente

TABLA 4. NNT y NNH

Fármaco	NNT (IC del 95%)	NNH (IC del 95%)
Amitriptilina	2,4 (2-3)	2,7 (2,1-3,9)
Gabapentina	3,7 (2,4-8,3)	2,7 (2,2-3,4)
Pregabalina	3,3 (2,3-5,9)	3,7
Tramadol	3,4 (2,3-6,4)	7,8

IC: intervalo de confianza; NNH: número de pacientes que es necesario tratar para que aparezca un efecto adverso; NNT: número de pacientes que es necesario tratar para conseguir que un paciente experimente un alivio del dolor superior al 50%.

en los pacientes diabéticos que a menudo presentan otras afecciones y precisan múltiples tratamientos farmacológicos. Aunque el riesgo de interacciones farmacológicas es bajo con ambos fármacos, se ha descrito una reducción en la absorción de gabapentina tras su administración conjunta con antiácidos de aluminio y magnesio⁴² que puede ser clínicamente relevante. Asimismo, la administración conjunta de gabapentina y felbamato parece incrementar las concentraciones séricas de este último⁴³. Hasta la fecha no se han descrito interacciones farmacológicas con la pregabalina.

Por último, un estudio farmacoeconómico que ha comparado gabapentina con pregabalina⁴⁴ concluye que la pregabalina tiene un coste por unidad de efectividad menor que el de la gabapentina genérica, aspecto también a tener en cuenta en la elección de uno u otro fármaco.

La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina que recientemente ha sido autorizado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. La eficacia del producto para esta indicación se ha demostrado en 2 ensayos clínicos que han incluido un total de 791 pacientes, de los que 568 recibieron duloxetina y 223, placebo^{45,46}. La duloxetina en dosis única diaria de 60 o 120 mg redujo el dolor neuropático significativamente respecto al placebo desde la primera semana de tratamiento y durante las 12 semanas que se prolongaron los estudios. Frente a la indudable ventaja que aporta la comodidad de la administración en dosis única diaria, la duloxetina presenta varias limitaciones condicionadas por sus características farmacocinéticas. La duloxetina se absorbe bien por vía oral, aunque la toma simultánea de alimentos retrasa su absorción y la disminuye en aproximadamente un 10%. Una vez en plasma, se une en alta proporción a las proteínas circulantes (> 90%) y sufre un extenso metabolismo hepático, propiedades que determinan un elevado riesgo de interacciones farmacológicas. Así, su ficha técnica describe interacciones con fármacos como la fluvoxamina, la cimetidina y las quinolonas. Esta última interacción es especialmente relevante, puesto que con cierta frecuencia los pacientes con neuropatía diabética presentan úlceras en los miembros inferiores subsidiarias de tratamiento antibiótico. La combinación de una quinolona y clindamicina es uno de los tratamientos de primera elección en estas infecciones. Con respecto a los efectos adversos, los

más frecuentes son las náuseas, la somnolencia y el estreñimiento, que suelen ser leves, aunque un pequeño porcentaje de pacientes puede presentar somnolencia intensa. La duloxetina se ha asociado a ligeros incrementos de la glucemia basal y de la HbA_{1c}, si bien las diferencias no alcanzaron significación estadística con respecto al grupo placebo. Además, produce elevaciones leves de la presión arterial, por lo que se recomienda monitorizarla antes y durante el tratamiento con duloxetina. Por último, las contraindicaciones de duloxetina incluyen: hipersensibilidad al fármaco, uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa, glaucoma de ángulo estrecho no controlado, enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática e insuficiencia renal avanzada (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). Asimismo no se debe utilizar en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino.

La duloxetina es una nueva alternativa terapéutica contra el dolor neuropático que aporta como ventaja fundamental sobre los anticonvulsivos su administración en dosis única diaria. No obstante, el elevado riesgo de interacciones farmacológicas, las contraindicaciones del fármaco y la necesidad de monitorizar la presión arterial limitan su uso en la práctica clínica. Queda por establecer qué papel asumirá la duloxetina en los algoritmos terapéuticos de la neuropatía diabética dolorosa y su posible utilidad en tratamientos combinados con los fármacos anteriormente revisados.

CONCLUSIONES

Hay amplia evidencia científica de la eficacia y la seguridad de la pregabalina en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. La excelente correlación dosis-concentración plasmática permite una fácil dosificación del fármaco sin necesidad de monitorizar sus concentraciones plasmáticas. Además, la eficacia de su administración en 2 dosis diarias supone mayor comodidad para el paciente y probablemente mejor cumplimiento terapéutico. Por otro lado, la práctica ausencia de interacciones farmacológicas permite que la administración conjunta de pregabalina y otros medicamentos pueda realizarse de modo seguro y sin necesidad de modificar las pautas de tratamiento de ninguno de ellos. Todas estas propiedades son especialmente interesantes en el abordaje terapéutico de la neuropatía diabética dolorosa, puesto que los pacientes diabéticos con gran frecuencia presentan enfermedades concomitantes y precisan múltiples tratamientos farmacológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 1998;15:508-14.
2. Young MJ, Boulton AJ, McLeod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the UK hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36:150-6.

3. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetologia.* 1998;41:1263-9.
4. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med.* 1995;122:561-8.
5. UKPDS. Intensive blood glucose with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998;352:837-53.
6. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 2005;352:341-50.
7. Gordoís A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Ash Tobian J. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the U.S. *Diabetes Care.* 2003;26:1790-5.
8. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. International Association for the Study of Pain. Seattle: IASP Press; 2002.
9. Boulton AJ, Knight G, Drury J, Ward JD. The prevalence of symptomatic, diabetic neuropathy in an insulin-treated population. *Diabetes Care.* 1985;8:125-8.
10. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diab Res Clin Pract.* 2002;57:45-51.
11. Harris MI, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care.* 1993;16:1446-52.
12. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diab Res Clin Pract.* 2000;47:123-8.
13. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28:956-62.
14. Stahl SM. Mechanism of action of alpha2delta ligands: voltage sensitive calcium channel (VSCC) modulators. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:1033-4.
15. Taylor CP. The biology and pharmacology of calcium channel alpha2-delta proteins Pfizer Satellite Symposium to the 2003 Society for Neuroscience Meeting. Sheraton New Orleans Hotel, New Orleans, LA November 10, 2003. *CNS Drug Rev.* 2004;10:183-8.
16. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia.* 2004;45 Suppl 6:13-8.
17. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Res.* 2004;61:1-48.
18. Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA, Bockbrader HN. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:277-83.
19. Brodie MJ, Wilson EA, Wesche DL, Alvey CW, Randinitis EJ, Posvar EL, et al. Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46:1407-13.
20. Corrigan B, Burger P, Bockbrader H. Population pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers, renally impaired patients and patients with chronic pain. *J Pain.* 2002;3:47.
21. Horga de la Parte JF, Horga A. Pregabalina. Aportaciones de los ligandos $\alpha 2\delta$ de canales de calcio en el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático. *Rev Neurol.* 2006;42:223-37.
22. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain.* 2005;6:253-60.

23. Lesser H, Sharma U, Lamoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2004;63:2104-10.
24. Rosenstock J, Tuchman M, Lamoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2004;110:628-38.
25. Toelle T, Versavel M, Glessner C. A novel treatment for diabetic peripheral neuropathy: Pregabalin dose and pain relief [resumen]. *Anesthesiology*. 2004;101:A967.
26. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. 2005;115:254-63.
27. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1987;30:191-7.
28. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole M. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on a 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94:149-58.
29. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.
30. McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. POMS: Profile of Mood States. North Tonawanda: Multi-Health Systems; 1992.
31. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs*. 2005;65:111-8.
32. Portenoy RK, Sharma U, Young J, LaMoreaux L, Chartier K. Pregabalin sustains its efficacy as long-term maintenance therapy for neuropathic pain associated with diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia [resumen]. *Diabetes*. 2004;53:A142.
33. D'Urso De Cruz E, Dworkin RH, Stacey B, Siffert J, Emir B. Treatment of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia in treatment-refractory patients: Findings from a long-term open-label trial of pregabalin. *Eur J Neurol*. 2005;12:37.
34. Vinik A. Use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4936-45.
35. Ficha técnica de pregabalina (Lyrica); 2006.
36. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology*. 1987;37:589-96.
37. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992;326:1250-6.
38. Dallochio C, Buffa C, Mazzarello P, Chiroli S. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20:280-5.
39. Vrethem M, Boivie J, Arngvist H. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain*. 1997;13:313-23.
40. Blasco Patiño F, Martínez López de Letona J, Villares P, Jiménez AI. El paciente anciano polimedicado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2005;29:152-62.
41. Elwes RD, Binnie CD. Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs. Lamotrigine, vigabatrin, gabapentin and oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30:403-15.
42. Sabers A, Gram L. Newer anticonvulsants: comparative review of drug interactions and adverse effects. *Drugs*. 2000;60:23-33.
43. Hussein G, Troupin AS, Montouris G. Gabapentin interaction with felbamate. *Neurology*. 1996;47:1106.
44. González-Escalada J, Rodríguez M, Rejas J, Vera-Llonch M, Dukes E. Model-based evaluation of the cost-effectiveness of pregabalin versus gabapentin in patients with painful diabetic polyneuropathy and postherpetic neuralgia: a Spanish perspective. *Rev Esp Soc Dolor*. 2005;12 Supl 1:63-4.
45. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6:346-56.
46. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116:109-18.