

GUÍA PRÁCTICA

DOLOR. 2008;23:31-8

Uso clínico de duloxetina en el dolor neuropático diabético

R. GÁLVEZ MATEOS

INTRODUCCIÓN

La polineuropatía diabética dolorosa (PND) está considerada una de las complicaciones de la diabetes más delicadas y uno de los cuadros clínicos de dolor neuropático con mayor relevancia, por su frecuencia (11-30%), afectación general (alteraciones del sueño, pérdida de calidad de vida y posible depresión), repercusión social y dificultad de manejo^{1,2}. El tratamiento se basa en un control metabólico adecuado, junto al uso reglado de diferentes fármacos analgésicos, donde tienen cabida los antiepilépticos, opioides y algunos antidepresivos, como los derivados tricíclicos o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, como la venlafaxina o la duloxetina.

La duloxetina es un antidepresivo de reciente aprobación tanto por la *Food Drug Administration* (FDA) (2004) como por la *European Medicines Agency* (EMA) (2005) para su utilización en el manejo del dolor procedente de la neuropatía diabética dolorosa. Para ello han sido necesarios una serie de ensayos clínicos controlados, que han favorecido su aprobación. Su efecto analgésico está claramente desvinculado del antidepresivo³.

A pesar del poco tiempo transcurrido desde la aparición de la duloxetina en el mercado, cada día surgen más trabajos sobre la efectividad de la misma. Esto ha hecho que la duloxetina sea incorporada progresivamente a las diferentes Guías de Práctica

Clínica (GPC) de dolor periférico diabético neuropático, bien con carácter general o específicamente en las de neuropatía diabética.

Las GPC se realizan con la idea de ayudar a los profesionales a tomar las mejores decisiones clínicas, aportando recomendaciones y algoritmos basados en la mayor evidencia científica. En este documento se revisará la situación actual de la duloxetina en las diferentes GPC, inicialmente en la de PND y luego en la GPC de dolor neuropático general, pero centrado en las recomendaciones de PND.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN POLINEUROPATÍA DIABÉTICA DOLOROSA

American Society of Pain Educators. Diabetic peripheral neuropathic pain. Consensus guidelines for treatment. Journal of Family Practice. 2006 June:1-20⁴

El grupo de formación de la Sociedad Americana de Dolor publicó en 2006 una guía de consenso para el tratamiento del dolor en la neuropatía diabética dolorosa para los médicos de atención primaria, basada en la evidencia. La planificación del tratamiento, según los autores, debería tomar en consideración varios criterios:

- Comorbilidad del paciente.
- Fármacos que toma el paciente.

Dirección para correspondencia:

Rafael Gálvez Mateos
Unidad del Dolor (S Anestesiología)
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Granada
E-mail: rafaelgalvez@hotmail.com

Unidad del Dolor (S Anestesiología)
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Granada

- Objetivos del tratamiento.
- Perfiles de efectos adversos de los fármacos.
- Coste y disponibilidad local.
- Cuidados metabólicos.
- Analgésicos.

Recomendaciones farmacológicas

- Que los médicos tengan suficiente información sobre los fármacos analgésicos utilizados, así como su potencialidad de efectos adversos.
- Aconsejan utilizar prioritariamente fármacos aprobados por la FDA para la PND (la pregabalina como antiepiléptico y la duloxetina como antidepresivo).
- Consideran válido el alivio del 30% del dolor.
- En la guía se expone la primera y la segunda líneas analgésicas, con los fármacos más eficaces según la evidencia:
 - Sitúan como agentes de primera línea analgésica en la polineuropatía diabética a los únicos fármacos con dos ensayos controlados en este cuadro doloroso: duloxetina, pregabalina, los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina o nortriptilina) y oxicodona. La oxicodona, aunque aprobada como agente de primera línea, la restringen por ser un opioide mayor y debe pactarse su utilización con el paciente.
 - En caso de fracaso o falta de tolerabilidad con un fármaco de primera línea, se debe cambiar a otro del mismo grupo y como opción se puede recurrir a los fármacos de segunda línea analgésica (un ensayo controlado en polineuropatía diabética): gabapentina, venlafaxina y tramadol, aunque también están la carbamazepina y lamotrigina.
- Cuando el dolor sea resistente, recomiendan la polifarmacia racional, mediante la combinación de fármacos de primera o segunda línea, con diferentes mecanismos de acción y teniendo en cuenta los perfiles de efectos adversos de los fármacos.
- El uso de fármacos tópicos se restringe a la lidocaína y la capsaicina.

Los autores llevan a cabo una revisión basada en la evidencia científica y tomando como principal referencia el número necesario de pacientes que deben tomar un medicamento durante un tiempo determinado para que uno solo de ellos obtenga efectos beneficiosos (NNT) y el número necesario de pacientes que deben tomar un medicamento durante un tiempo determinado para que uno solo de ellos cause efectos adversos (NNH), sobre el tratamiento del dolor neuropático en la polineuropatía diabética, dando una serie de recomendaciones y un algoritmo decisorio.

Recomendaciones

- La educación del paciente y los cambios en su forma de vida son estrictamente necesarios.
- El control metabólico es considerado indispensable.
- Una estrategia farmacológica analgésica adecuada, expuesta por los autores en forma de algoritmo decisorio. A pesar del arsenal farmacológico, los autores recuerdan que la pregabalina y la duloxetina son los únicos fármacos aprobados selectivamente por la FDA para el manejo de la PND, si bien ninguno de ellos es efectivo en este dolor al 100%.
- La primera línea de tratamiento analgésico en la PND la constituyen los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina), junto a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRN) (duloxetina y venlafaxina) y ciertos anticonvulsivantes (pregabalina y gabapentina). Sobre una base de evidencia, la duloxetina es preferida como ISRN y la pregabalina como anticonvulsivante.
- Aunque convencionalmente los antidepresivos tricíclicos han sido tradicionalmente los fármacos considerados de primera línea en la neuropatía diabética, por su bajo coste y NNT reducidos, son peor tolerados y tienen un importante número de contraindicaciones. De hecho, están contraindicados en pacientes cardíacos o sujetos mayores.
- Por lo tanto, si existen contraindicaciones a los tricíclicos o el dolor no está controlado, la duloxetina o la pregabalina serían los fármacos de elección en primera línea.
- Cuando a pesar de ello persiste el dolor, se recomienda la combinación de los fármacos con distinto mecanismo de acción. Aunque no hay apenas

Jensen T, et al. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Diabetes Vasc Dis Res. 2006;3⁵

trabajos basados en la evidencia, la experiencia clínica sugiere la politerapia usada racionalmente. Dada la buena tolerabilidad de la duloxetina, la pregabalina y la gabapentina, estos fármacos podrían ser recomendados para su combinación, si bien cada uno de ellos tiene su indicación selectiva cuando se trata de combinarlos.

- Los opioides, aunque efectivos en la PND, son propuestos esencialmente como fármacos complementarios de la primera línea, o bien considerarlos de segunda línea analgésica.

Argoff CE, et al. Diabetic peripheral neuropathic pain. Consensus Guidelines: treatment planning and options. Mayo Clin Proc. 2006;81,4:S12-25⁶

Los autores consideran oportuno hacer una guía de tratamiento que oriente el manejo del dolor en la neuropatía diabética para los médicos de atención primaria. Parten de dos premisas: alivio únicamente parcial del dolor y la frecuente comorbilidad (alteraciones del sueño, ansiedad...).

En la revisión de la PND se han encontrado pocos fármacos analgésicos efectivos en los ensayos controlados. Entre los fármacos con la mayor evidencia en la efectividad destacan: algunos anticonvulsivantes (pregabalina y gabapentina), antidepresivos tricíclicos e ISRN (duloxetina y venlafaxina), opioides (tramadol, oxicodona, morfina...) y agentes tópicos (lidocaína y capsaicina). Únicamente la duloxetina y la pregabalina están aprobadas por la FDA para la PND. La revisión y las recomendaciones en esta guía han tenido en cuenta prioritariamente el NNT de los fármacos y los posibles efectos adversos que se han extraído de los distintos ensayos clínicos, junto a la propia experiencia de los autores y la práctica clínica habitual en atención primaria.

Recomendaciones

- Figuran en primer lugar los fármacos con dos ensayos controlados en PND dolorosa. Destacan la duloxetina, antidepresivos tricíclicos, oxicodona de liberación controlada y pregabalina. Los fármacos se elegirán de forma individualizada, según la comorbilidad asociada al dolor, el coste del fármaco y la disponibilidad de los fármacos.
- En segundo lugar se han considerado los fármacos al menos con un ensayo controlado en PND. Se encuentran entre ellos la gabapentina, la carba-

mazepina, el tramadol, la lamotrigina y la venlafaxina de liberación controlada.

- En último lugar están los fármacos sin ensayos controlados en la PND, pero sí en otros cuadros clínicos de dolor neuropático: citalopram, metadona, paroxetina, topiramato...
- Como fármacos tópicos estarían la capsaicina y la lidocaína.
- En cada visita los pacientes informarán sobre alivio, estabilización o empeoramiento del dolor, así como de los efectos adversos.
- Los fármacos de la primera línea analgésica deben utilizarse hasta agotar las dosis máximas toleradas.
- Un alivio al menos del 50% puede ser suficiente para mantener el mismo fármaco o subir la dosis. Si no se hubiera alcanzado dicho alivio, se debe rotar a otro fármaco, dentro del mismo grupo, con igual o diferente mecanismo de acción.
- Cuando se fracasa en el alivio del dolor, está justificado añadir otro agente de primera o segunda línea al primero, con mecanismos de acción complementarios, para combinarlos en forma de polifarmacia analgésica. De hecho, la mayoría de los pacientes precisan asociación de analgésicos para obtener suficiente alivio.
- La duloxetina podría combinarse con la pregabalina o la gabapentina, opioides y agentes tópicos. Se deben evitar los tricíclicos o el tramadol.
- La asociación de la duloxetina y el tramadol puede generar un síndrome serotoninérgico, si bien su aparición resulta infrecuente.
- La duloxetina ha sido considerada como fármaco seguro en pacientes mayores de 65 años, con reflujo gastroesofágico, hipercolesterinemia o disfunción eréctil.
- Entre las ventajas de la duloxetina destaca esta guía la posibilidad de su administración única diaria y su eficacia antidepresiva, para usarla en pacientes con depresión y dolor.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes. Diabetes Care. 2007;30,1:4-417

La Sociedad Americana de Diabetes publicó en 2007 una actualización del manejo integral del paciente diabético, y da recomendaciones basadas en la evi-

dencia. En el apartado de la polineuropatía diabética dolorosa, aconseja emplear fármacos con evidencia analgésica suficiente en este tipo de dolor.

Recomendaciones

- El control metabólico figura en primer lugar como recomendación a la hora de manejar la PND.
- Dentro del arsenal farmacológico frente a este dolor figuran diferentes medicamentos, entre los que destacan esencialmente los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina y nortriptilina), los anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina y carbamacepina) y la duloxetina como ISRN. Como terapia local aconsejan la capsaicina.

Ziegler D, et al. Impact of Disease Characteristics on the Efficacy of Duloxetine in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. Diabetes Care. 2007;30(3):664-9⁸

Los autores han revisado la efectividad de la duloxetina en la neuropatía diabética periférica dolorosa, a través de las publicaciones recogidas, con especial énfasis en los ensayos controlados.

Recomendaciones

- La duloxetina puede ser considerada como fármaco eficaz y seguro en la PND.
- Su eficacia es independiente de las características de la diabetes (duración de la enfermedad, tipo de diabetes, control de glucemia...) o la PND, salvo la intensidad del dolor.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN DOLOR NEUROPÁTICO

Finnerup N, et al. An evidence-based Algorithm for the treatment of Neuropathic Pain. Pain. 2005;5;118:289-305⁹

La mejor revisión clínica basada en la evidencia científica tendría en cuenta los trabajos donde fuesen comparados los diferentes fármacos, unos frente a otros. Sin embargo, en el dolor neuropático hay escasos trabajos comparativos. Por lo tanto, se ha optado por una revisión de 105 estudios controla-

dos en dolor neuropático, obtenidos de una búsqueda en Medline, EMBASE y la base de datos de la Cochrane, tomando como referencia el NNT y el NNH. Se excluyeron trabajos con dolor neuropático oncológico y aquellos con menos de 10 pacientes por muestra. Del total de trabajos, 26 analizaron los antidepresivos, 39 los anticonvulsivantes, 11 los opioides, 11 la capsaicina, 7 los antagonistas de los NMDA y el resto otros fármacos (lidocaína, cannabinoides...).

Con los datos obtenidos, los autores formulan un algoritmo de manejo farmacológico en dolor neuropático periférico, que pueda servir de orientación a los profesionales médicos. En 2007, actualizaron esta publicación, y la propusieron como línea de orientación analgésica para los médicos generalistas. La situación de cada fármaco en dicho algoritmo tuvo en cuenta seis criterios: calidad y consistencia de los ensayos clínicos controlados, alivio del dolor obtenido, persistencia del alivio del dolor, efectos adversos moderados, mejoría de la calidad de vida y bajo coste del fármaco.

Recomendaciones

- En la PND, los antidepresivos tricíclicos se sitúan con el mejor NNT junto a la pregabalina y la gabapentina en el primer escalón analgésico.
- Como fármacos de segundo escalón estarían la duloxetina o la venlafaxina, pero en sujetos mayores o sin tolerabilidad con los tricíclicos, serían la primera opción.
- Según los autores, la combinación teórica de fármacos con diferente mecanismo de acción, como los antidepresivos y los anticonvulsivantes, pueden mejorar el tratamiento, si bien faltan trabajos con estas asociaciones que avalen esta hipótesis.
- En el dolor localizado, figura en primera línea el uso del parche de lidocaína como analgésico tópico.

Attal N, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neur. 2006;13:1153-69¹⁰

El grupo de expertos europeos en dolor neuropático de la EFNS publicó en 2006 una guía sobre manejo farmacológico del dolor neuropático, según el grado de evidencia científica de los artículos existentes tanto en la base de datos de la Cochrane, como en Medline. Fueron analizados únicamente

ensayos controlados de grado I y II según la clasificación de la EFNS, desde 1966 hasta 2006, usando como referencia el NNT, con un intervalo de confianza del 95%. Se tuvo en cuenta principalmente la efectividad analgésica de los fármacos en dolor neuropático (signos y síntomas), junto a los efectos adversos, pero también su repercusión sobre la calidad de vida y el estado de ánimo del paciente. La mayoría de los trabajos se referían al dolor neuropático periférico (neuralgia posherpética y neuropatía diabética).

Recomendaciones

- En la PND, en la recomendación como primera línea analgésica y grado de evidencia A estarían los antidepresivos tricíclicos, la pregabalina y la gabapentina.
- Como segunda línea, se mantienen los ISRN, como la duloxetina y la venlafaxina, pero su efectividad y menores efectos adversos que los antidepresivos tricíclicos hacían que se diera prioridad a los nuevos antidepresivos ISRN en múltiples ocasiones.
- Con grado de evidencia B estarían los opioides (tramadol y oxicodona) y la lamotrigina.
- Respecto a la eficacia en los síntomas de la polineuropatía diabética, algún ISRN como la duloxetina, junto a los antidepresivos tricíclicos, se mostraron efectivos prioritariamente sobre el dolor continuo, así como en las crisis de dolor paroxístico. Sin embargo, la efectividad de dichos antidepresivos, fue escasa sobre el dolor evocado, como la hiperalgesia o alodinia.
- Referente a la comorbilidad, la duloxetina ha resultado efectiva mejorando el sueño en la polineuropatía diabética, al igual que la gabapentina y la pregabalina.
- Los efectos adversos de la duloxetina, analizados en los diferentes artículos publicados, estaban más relacionados con las náuseas, los vómitos o el estreñimiento que con una afectación cognitiva (somnolencia o vértigo), al contrario que los anticonvulsivantes.
- En resumen, la duloxetina queda recomendada como segunda línea analgésica en el dolor por la polineuropatía diabética, a dosis de 60 mg diarios, si bien su menor toxicidad, seguridad de manejo y actuación más rápida que los tricíclicos, la sitúan como opción preferente para

este dolor. Cuando hay un mayor impacto del dolor en la comorbilidad del sujeto, la duloxetina, junto a la gabapentina y la pregabalina, serían la primera opción. Cuando fuese insuficiente el alivio, se propone la combinación con otros fármacos del grupo que no interactúen y tengan un mecanismo de acción complementario.

Colombo B, et al. Medications for neuropathic pain: current trends. *Neurol Sci.* 2006;27:S183-9¹¹

Los autores revisan la fisiopatología de los diferentes cuadros de dolor neuropático periférico diabético y los fármacos que se deben emplear en el manejo del dolor, según la evidencia existente. En los últimos años han surgido en el mercado múltiples fármacos que han demostrado efectividad y tienen cabida en el arsenal contra el dolor neuropático periférico diabético

Recomendaciones

- En PND, como primera línea analgésica estarían la gabapentina, la pregabalina, los antidepresivos tricíclicos y la duloxetina.
- En segunda línea pueden figurar el tramadol y la oxicodona, junto a la lamotrigina y la oxcarbamazepina.
- Los antidepresivos tricíclicos, aunque con el mejor NNT, presentan gran cantidad de efectos adversos, sobre todo en el sujeto mayor, y se puede dar prioridad a los otros fármacos de la primera línea.
- La terapia combinada es aconsejada siempre que no haya suficiente alivio del dolor, si bien la evidencia sigue siendo escasa.
- La duloxetina es recomendada a dosis de 60 y 120 mg para la neuropatía diabética periférica dolorosa, reduciendo no sólo el dolor, sino también la comorbilidad (depresión).

Moulin DE, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain. Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage.* 2007;12,1:13-21¹²

Ante la escasez de artículos con recomendaciones farmacológicas generales sobre manejo del dolor

neuropático, la Sociedad Canadiense de Dolor ha publicado una guía de práctica clínica de dolor neuropático basada en la evidencia y dirigida a los profesionales médicos canadienses, que expusiera a su vez las principales líneas maestras de tratamiento analgésico, junto a un escueto algoritmo de manejo. Se revisaron los artículos, procedentes de la base de datos de la Cochrane, así como en Medline, exclusivamente con ensayos clínicos controlados frente a placebo o sustancia efectiva, metodológicamente bien realizados y con un mínimo de 10 pacientes de muestra.

La guía tiene en cuenta cuatro parámetros a la hora de recomendar sus fármacos:

- Efectividad analgésica según el grado de evidencia (únicamente son seleccionados en la guía aquellos fármacos con una evidencia de grado 1B o mejor).
- Tolerabilidad.
- Facilidad de manejo.
- Coste-eficacia.

Recomendaciones

- Como agentes recomendados en primera línea analgésica en dolor neuropático periférico diabético, estarían los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina) o los antiepilépticos como la gabapentina y la pregabalina. Si falla el fármaco utilizado o no se tolera alguno de ellos, se recomienda probar con otro del mismo grupo.
- En segunda línea están los antidepresivos inhibidores selectivos de la serotonina, como la venlafaxina y duloxetina, debido a su menor evidencia y experiencia, junto al mayor coste. Aquí sitúan igualmente los parches de lidocaína.
- La tercera línea la ocupan los opioides, como el tramadol y la oxycodona, para el dolor moderado o intenso.
- Como cuarta línea se encuentran los cannabinoides, la metadona, los IRSS y otros antiepilépticos.
- Los autores recomiendan la monoterapia inicial y, cuando el dolor apenas cede, aconsejan asociar la pregabalina o la gabapentina a los antidepresivos tricíclicos o la duloxetina.
- Las actuaciones no farmacológicas, tales como la fisioterapia, el ejercicio moderado y el soporte

psicológico son recomendados junto a los diferentes fármacos.

Dworking RH, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations.

Pain. 2007;132:237-51¹³

Debido a la aparición de nuevos fármacos con ensayos clínicos en el manejo de dolor neuropático, el grupo de expertos en dolor neuropático de la *International Association for the Study of Pain* (IASP) ha realizado una puesta al día sobre las recomendaciones en el manejo de dicho dolor, basándose en la evidencia, según los criterios del Centro de Oxford de Medicina basada en la evidencia. Se han revisado los artículos publicados desde 1966 hasta 2007 en Medline y la Base Cochrane, no solamente los ensayos clínicos controlados (a partir de un nivel 1b o superior), sino también los capítulos de libros o las publicaciones relevantes sobre el tema. Se revisaron los diferentes cuadros clínicos de dolor neuropático, salvo la neuralgia del trigémino, predominando la neuralgia posherpética y la neuropatía diabética.

Los autores destacan las limitaciones en la revisión y posteriores recomendaciones:

- Escasez de trabajos comparando fármacos entre sí, lo cual dificulta establecer con claridad la eficacia relativa y la seguridad de los diferentes fármacos.
- Los autores aplican por extensión los resultados de los fármacos en un cuadro de dolor neuropático específico, a otros diferentes. Sin embargo, consideran que aunque sea razonable pensar en su eficacia, es posible que algunos cuadros clínicos de dolor neuropático respondan de manera muy distinta a otros, con el mismo tratamiento, basándose en que la respuesta al manejo del dolor neuropático es muy variable y a veces impredecible.

Los criterios seguidos en los trabajos revisados para las recomendaciones farmacológicas en dolor neuropático han sido principalmente varios: grado de eficacia del fármaco, seguridad, tolerabilidad, interacciones medicamentosas, facilidad de manejo e impacto en la calidad de vida del paciente. Sin embargo, estos autores consideran que dichos criterios no cuentan por sí solos con la suficiente evidencia para recomendar los fármacos en el manejo del dolor neuropático y los han modificado,

Tabla 1. Recomendaciones generales de la terapia analgésica en la polineuropatía diabética dolorosa basadas en la evidencia

-
- Debe considerarse válido un alivio del 30% de dolor en la PND.
 - Las medidas educativas y el control metabólico son indispensables.
 - Sobre una base de evidencia, se aconseja utilizar prioritariamente los fármacos aprobados por la FDA y la EMEA en PND (la pregabalina como antiepiléptico y la duloxetina como antidepresivo).
 - Como primera línea analgésica en la PND se recomiendan los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina), junto a los ISRN (duloxetina y venlafaxina) y ciertos anticonvulsivantes (pregabalina y gabapentina?).
 - En segunda línea analgésica estarían el tramadol, la oxicodona y la lamotrigina.
 - Si fracasa un fármaco de la primera línea, se debe rotar a otro del mismo grupo o bien recurrir a los de segunda línea.
 - En dolor resistente de la PND, hay que combinar fármacos con distinto mecanismo de acción.
-

recordando la necesidad de tener en cuenta los siguientes a la hora de elegir los fármacos por los profesionales:

- Grado de efectividad del fármaco en dolor neuropático.
- Potencial de efectos adversos.
- Mejoría de la comorbilidad asociada al dolor neuropático (sueño, ansiedad...).
- Coste asociado a la terapia.
- Potencial riesgo de abuso y adicción.
- Riesgo de sobredosis.

Recomendaciones

- En PND, la primera línea de tratamiento ha tenido como base a los fármacos con diferentes ensayos controlados y nivel de evidencia de grado A, junto a la experiencia clínica de los expertos. Destacan los antidepresivos tricíclicos y los ISRN (duloxetina y venlafaxina), junto a los $\alpha 2\delta$ ligandos de los canales de calcio (pregabalina y gabapentina) y la lidocaína tópica.
- Los opioides (morfina, oxicodona, metadona) y el tramadol están considerados como segunda línea, basados en los ensayos con nivel de evidencia A, experiencia clínica de los expertos y guías de manejo de opioides en dolor no oncológico, aunque en determinadas circunstancias pueden ser considerados como primera línea de tratamiento.
- La tercera línea viene recomendada por fármacos con ensayos controlados y grado de evidencia B, junto a la experiencia clínica de los autores, como es el caso de la capsaicina, la mexiletina o

antagonistas de los receptores NMDA, si bien pueden ser utilizados como segunda línea en ciertas situaciones específicas.

- Los pacientes que no responden a uno de los fármacos deben probar la combinación de varios de la primera línea, con diferente mecanismo de acción entre ellos, o bien asociar incluso alguno de la tercera línea.
- La duloxetina es considerada por los autores el fármaco de elección en la neuropatía diabética, con un índice terapéutico superior a la venlafaxina, un perfil favorable de efectos adversos y una fácil dosificación. Se recomienda comenzar con 30 mg y a la semana subir a 60 mg diarios de duloxetina; no se estima oportuno subir la dosis. No se aconseja usarlo concomitantemente con el tramadol y se debe vigilar su empleo en la insuficiencia renal y hepática.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA DULOXETINA EN POLINEUROPATÍA DIABÉTICA DOLOROSA BASADO EN LA EVIDENCIA

Una vez analizadas las diferentes GPC y el papel de la duloxetina en las mismas, puede comprobarse que la mayoría de los autores coinciden en algunas recomendaciones, si bien difieren en otras en las que no todos están de acuerdo.

Las principales conclusiones de las GPC sobre la analgesia en la polineuropatía diabética dolorosa pueden verse en la tabla 1, mientras que el manejo selectivo de la duloxetina en la PND se expone en la tabla 2.

Tabla 2. Recomendaciones generales de la duloxetina en la polineuropatía diabética dolorosa

-
- La duloxetina tiene la PND como principal indicación analgésica.
 - La duloxetina es recomendada mayoritariamente como primera línea analgésica en la PND, junto a la pregabalina y los antidepresivos tricíclicos.
 - La duloxetina mejora no sólo el dolor, sino también la comorbilidad de la PND, mostrándose eficaz como antidepresivo, en los pacientes donde concurren el dolor y la depresión.
 - La dosis diaria recomendada es de 60 mg, pero comenzando con 30 mg, con la gran ventaja sobre otros fármacos, de poder administrarse en una dosis única. Ocasionalmente se pueden administrar 120 mg.
 - Actualmente la duloxetina se recomienda en la PND antes que los tricíclicos por sus menores efectos adversos, sobre todo en el sujeto mayor.
 - En polifarmacia analgésica, la duloxetina puede combinarse bien con pregabalina o gabapentina y agentes tópicos. En caso necesario, con algunos opioides. Está desaconsejada su asociación al tramadol o los tricíclicos, por la posibilidad, aunque rara, de asociarse un síndrome serotoninérgico.
 - La tolerabilidad de la duloxetina parece bastante aceptable.
 - Entre los efectos adversos de la duloxetina destacan las náuseas iniciales o la somnolencia.
-

BIBLIOGRAFÍA

1. Ziegler FA, Gries M, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diab Complic.* 1992;6:49-57.
2. Daousi C, MacFarlane IA, Woodard A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benhow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med.* 2004;21:976-82.
3. Goldstein DJ, Lu Y, Derke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2005;116:109-18.
4. American Society of Pain Educators. Diabetic peripheral neuropathic pain. Consensus guidelines for treatment. *Journal of Family Practice.* 2006 June;1-20.
5. Jensen TS, Backonja MM, Hernández Jiménez S, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2006;3.
6. Argoff CE, Backonja MM, Belgrado MJ, et al. Diabetic peripheral neuropathic pain. Consensus Guidelines: treatment planning and options. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81,4:S12-25.
7. American Diabetes Association. Standard of Medical Care in diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30,1:4-41.
8. Ziegler D, Pritchett YL, Wang F, et al. Impact of Disease Characteristics on the Efficacy of Duloxetine in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Diabetes Care.* 2007; 30,3:664-9.
9. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based Algorithm for the treatment of Neuropathic Pain. *Pain.* 2005;5;118:289-305.
10. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neur.* 2006;13:1153-69.
11. Colombo B, Annovazzi POL, Comi G. Medications for neuropathic pain: current trends. *Neurol Sci.* 2006;27:S183-9.
12. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain. Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage.* 2007;12,1:13-21.
13. Dworking RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132:237-51.