

EVIDENCIA vs EXPERIENCIA

DOLOR. 2008;23:122-32

Evidencia en el tratamiento con duloxetina en neuropatía diabética

J. MEDEL REBOLLO, E. MÁRQUEZ MARTÍNEZ Y M.^A V. RIBERA CANUDAS

El dolor neuropático puede producirse por diferentes patologías, muy heterogéneas, con diferentes etiologías y lesiones anatómicas asociadas, entre ellas la neuropatía diabética. Entre el 10-20% de pacientes diabéticos, sobre todo los diabéticos de tipo II, presentarán dolor neuropático, principalmente como una polineuropatía sensitivo-motora distal y simétrica. Las diferentes patologías que producen dolor neuropático comparten muchas manifestaciones clínicas como la pérdida de sensibilidad asociada a hiperalgesia, alodinia, parestesias, dolor lancinante y otros síntomas. Esto ha llevado a proponer que los mecanismos que inducirían este tipo de dolor serían parecidos, como por ejemplo la sensibilización central, la hiperexcitabilidad periférica y central, la activación de diferentes receptores, como los receptores NMDA, o la plasticidad neuronal. Así, los tratamientos más recientes propuestos para el control del dolor neuropático se intentan centrar en drogas que actúen sobre estos mecanismos etiológicos.

Se han utilizado y se utilizan múltiples fármacos que han demostrado su efectividad en estudios descriptivos o en casos individuales, pero pocos fármacos han demostrado evidencia científica. Un problema importante a la hora de evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos a escala clínica es que la mayoría de estudios que se presentan incluyen muestras pequeñas de pacientes, no son estudios controlados o aleatorios o no están bien diseñados.

La medicina basada en la evidencia nos insta a fundamentar nuestra práctica clínica y los protoco-

los de actuación en los mejores estudios posibles, prospectivos, aleatorios, controlados y con un número amplio de pacientes incluidos. Así se pueden clasificar los trabajos según la calidad de evidencia (Tabla 1).

Otra herramienta de la medicina basada en la evidencia que nos permite comparar la eficacia de diferentes tratamientos en distintos estudios sería el NNT o número de pacientes necesarios que tratar para que uno de ellos presente un alivio de dolor de al menos el 50%, propuesto por Cook y Sackett en 1995. También disponemos de diferentes escalas para evaluar la intensidad del dolor, como la escala de 11 puntos de Likert (de 0 a 10), la intensidad promedio del dolor en 24 horas (24 h *Average Pain Score*). La tasa de respuesta a los tratamientos también se utiliza, tomando como respuesta efectiva la disminución de la intensidad del dolor, en al menos el 30% (aceptable en dolor crónico), aunque hay otras escalas que marcan el valor del 50% de mejora para considerar una respuesta positiva.

Los fármacos más utilizados y que han mostrado mayor evidencia de efectividad para el control del dolor por polineuropatía diabética y en otros dolores de tipo neuropático han sido los antidepresivos (antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina como la venlafaxina o la duloxetina), los anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina) y también los opioides (tramadol, oxicodona)¹.

Dirección para correspondencia:

Esther Márquez Martínez
Unidad del dolor
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona
E-mail: esmarquez@vhebron.net

Unidad del dolor
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

Tabla 1. Grados de evidencia

Grado de evidencia	
Grado I	– Evidencia en estudio controlado, prospectivo, aleatorio.
Grado II-1	– Evidencia en estudio controlado, bien diseñado, sin aleatoriedad.
Grado II-2	– Evidencia en estudios de cohortes o casos-contróles, bien diseñados, preferentemente multicéntricos.
Grado II-3	– Evidencia en múltiples series de casos con o sin intervención.
Grado III	– Opiniones de expertos basados en experiencia clínica, estudios descriptivos y casos.

La duloxetina, por su acción balanceada sobre la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, que son neurotransmisores moduladores en las vías descendentes inhibitorias del dolor y modularían la percepción dolorosa a nivel central y del sistema nervioso periférico, es el primer antidepresivo que ha sido aprobado por la FDA y la EMEA (septiembre 2004) para el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético, concretamente en la polineuropatía diabética; se finaliza así con la constante controversia de las propiedades analgésicas de algunos antidepresivos.

La aprobación se basó en los estudios de Goldstein, et al.²; Raskin, et al.³, y Wernicke, et al.⁴, mediante estudios aleatorios, doble ciego y controlados con placebo, donde se reclutaron alrededor de 1.000 pacientes con polineuropatía diabética y se obtuvieron resultados concluyentes sobre su efecto analgésico.

Posteriormente se han publicado nuevos estudios⁵⁻⁸ que han informado de los efectos beneficiosos de la duloxetina en la calidad de vida y su menor interferencia con el sueño en este tipo de pacientes.

La aprobación por la FDA y la EMEA del uso de duloxetina para la depresión mayor, es de gran interés para los clínicos, debido a las comorbilidades psiquiátricas que van asociadas frecuentemente a las diferentes patologías que cursan con dolor crónico, como la depresión, la ansiedad o los trastornos cognitivos.

Como se puede observar, existen en la literatura múltiples referencias bibliográficas que demuestran el uso beneficioso de este nuevo antidepresivo en diferentes patologías relacionadas con las monoaminas endógenas. En este capítulo, vamos a describir las últimas referencias que refuerzan la evidencia de su uso en el tratamiento del dolor neuropático diabético.

ESTUDIOS CLÍNICOS DE FASE AGUDA

Estudio 1

El estudio de Goldstein², de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de 12 semanas de duración, incluyó 457 pacientes con dolor neuropático diabético. Fueron distribuidos de manera aleatoria en grupos tratados con dosis de 20 mg/día, 60 mg/día, 120 mg/día y placebo. El diagnóstico se realizó siguiendo el test de MNSI (*Michigan Neuropathy Screening Instrument*) (Tabla 2), y se obtuvieron puntuaciones superiores o iguales a 3.

La primera medición para evaluar la eficacia del fármaco en 24 horas, fue la puntuación media del dolor que debían recoger diariamente (Escala de Likert; puntuación de 0-10). También se recogieron otras medidas de dolor como el dolor nocturno, el cuestionario de dolor McGill en su forma abreviada (SF-MPQ, que mide la descripción del componente sensorial del dolor), la alodinia dinámica, y escalas de funcionalidad como el BPI-I (mide el disfrute de la vida, la actividad, el caminar, el estado de ánimo, el sueño, el trabajo y las relaciones con los demás), la versión EQ-5D del *Euro Quality of Life Instrument* (mide la movilidad, los autocuidados, las actividades cotidianas, el dolor y la ansiedad/depresión), o el SF-36 (que mide el funcionamiento físico, las limitaciones en el trabajo o la vida cotidiana por problemas de salud y también por problemas emocionales, el dolor corporal, la percepción de la salud general, la vitalidad, el funcionamiento social, y la salud mental).

El estudio mostró que duloxetina en dosis de 60 y 120 mg/día presentaba mejores resultados, estadísticamente significativos, en relación con placebo; evidenciaba una mejoría en las puntuaciones del dolor a partir de la primera semana, con una disminución de la intensidad del dolor promedio en 24 horas respecto al valor inicial de $-2,89$ para duloxetina 60 mg y $-3,24$ para duloxetina 120 mg. No se encontraron diferencias significativas entre duloxetina 60 y 120 mg/día. También demostró una mayor eficacia, en relación con el placebo, del resto de medidas secundarias, incluidas las referentes al estado de salud. Se observaron reducciones superiores al 50% en las puntuaciones del dolor en cualquiera de las tres dosificaciones comparadas con el placebo, y las dosis de 60 y 120 mg/día fueron las más efectivas en el tratamiento del dolor neuropático diabético.

El estudio concluye que el fármaco es seguro y bien tolerado con un índice medio de abandonos por

Tabla 2. Michigan Neuropathy Screening Instrument. La puntuación se obtiene de cada pie por separado

Puntuación	0	0,5	1
Apariencia del pie	Normal		Deformado, piel seca, callo, infección, fisuras
Ulceración	Ausente		Presente
Reflejo aquileo	Presente	Presente con reflejo	Ausente
Percepción de la vibración	Presente	Disminuida	Ausente

efectos indeseables del 10%, aunque el grupo de 120 mg/día presentó el 19,5% de abandonos, y el grupo de 20 mg/día sólo el 4,3%. Los efectos adversos más frecuentes y estadísticamente significativos de la dosis de 60 mg/día respecto a placebo fueron la somnolencia y el estreñimiento. A dosis de 120 mg/día aparecen más efectos adversos como el mareo, la sequedad de boca, la hiperglucemia, la disminución del apetito, debilidad y anorexia. Los efectos adversos graves aparecidos no presentaron diferencias significativas entre los grupos. En el laboratorio no se observaron tampoco diferencias entre los grupos respecto al control de la glucemia o los niveles de colesterol y triglicéridos. Se advirtieron cambios en niveles de ácido úrico, γ -glutamyl transferasa, alanil-leucín transferasa, fosfatasa alcalina, pero que no fueron clínicamente significativos.

Estudio 2

Raskin³ presentó un estudio en fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de duloxetina a dosis de 60 mg/día y 60 mg/12 horas, en pacientes con neuropatía periférica diabética. El estudio incluyó a 348 pacientes, que fueron evaluados durante 12 semanas.

Se observó que duloxetina 60 mg/día y 60 mg/12 horas eran significativamente mejores que placebo tanto en medidas primarias de dolor (disminución de la intensidad promedio del dolor en 24 horas, de -2,50 para duloxetina 60 mg/día y de -2,47 para duloxetina 60 mg/12 horas) como de medidas secundarias y de calidad de vida. La mejoría en las escalas de dolor se observó desde la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo de éste. No se observaron diferencias significativas respecto a la eficacia entre las dos dosis de duloxetina.

Se produjo una tasa de abandono por aparición de efectos secundarios inferior al 20%, aunque con diferencias significativas entre el grupo 120 mg/día y placebo. Los efectos adversos más frecuentes para

abandonar el estudio fueron náuseas y vómitos. Los efectos adversos que aparecieron con una frecuencia significativamente mayor en el grupo de tratamiento respecto al de placebo fueron las náuseas, somnolencia, hiperhidrosis, estreñimiento y anorexia.

Estudio 3

Wernicke, et al.⁴, presentaron también un estudio doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado en pacientes con neuropatía diabética y sin síndrome depresivo asociado, para evaluar la eficacia de duloxetina 60 mg/día y 60 mg/12 horas. El estudio incluyó a 334 pacientes durante 12 semanas. Duloxetina demostró mejores resultados respecto a placebo de forma significativa en las escalas de dolor así como en la Impresión Global de Gravedad Clínica y la Mejoría Global referidas por el paciente, además de en medidas secundarias de dolor, excepto en alodinia. Tampoco se observaron diferencias entre ambas dosis de duloxetina.

En la tabla 3 se muestra un resumen de los resultados de los tres estudios de fase aguda. Se muestra el número de pacientes de cada estudio (N), los grupos aleatorios, la media de mejoría a la semana en el índice de dolor en 24 horas (APS o 24 h *Average Pain Score*), la mejoría en la intensidad del dolor en el cuestionario *Brief Pain Inventory* (BPI), el porcentaje de pacientes que refieren al menos un 30% de mejoría en la escala de dolor de Likert (Likert-30), el número de pacientes que se debe tratar para que uno de ellos presente una mejoría del 50% (NNT), la mejoría en la escala de McGill abreviada, y la intensidad de la alodinia dinámica. En la tabla 4 se muestran los efectos adversos más frecuentes.

Estudios a largo plazo

Un nuevo estudio de Wernicke⁵, abierto, multicéntrico y aleatorizado evaluó la seguridad a largo plazo durante 52 semanas de 60 mg 2/día de duloxetina comparándolo con los tratamientos habituales

Tabla 3. Resumen de resultados significativos

	N	Grupos	24 APS	Likert-30	NNT	McGill	BPI	Alodinia dinámica
Estudio 1	457	Pbo	-1,91	47%	-	-5,39	-2,04	-0,08
		Dul 20	-2,36	51%	-	-7,23*	-2,25	-0,10
		Dul 60	-2,89 [†]	64% [†]	6 (3-23)	-8,25 [‡]	-2,81 [†]	-0,15
		Dul 120	-3,24 [†]	65% [†]	5 (3-18)	-9,18 [‡]	-3,07 [†]	-0,10
Estudio 2	348	Pbo	-1,60	43%	-	-4,96	-1,82	-0,14
		Dul 60	-2,50 [‡]	68% [†]	-	-7,47 [†]	-2,65 [†]	-0,22
		Dul 120	-2,47 [‡]	64% [†]	-	-7,82 [†]	-2,62 [†]	-0,14
Estudio 3	332	Pbo	-1,39	42%	-	-4,18	-1,48	-0,07
		Dul 60	-2,72 [‡]	63% [†]	6 (3-24)	-7,23 [†]	-2,66 [†]	-0,11
		Dul 120	-2,84 [‡]	69% [†]	5 (3-14)	-7,98 [‡]	-3,05 [†]	-0,17

*p < 0,05 vs placebo.

†p < 0,01 vs placebo.

‡p < 0,001 vs placebo.

Pbo: placebo; Dul 20: duloxetina 20 mg/día; Dul 60: duloxetina 60 mg/día; Dul 120: duloxetina 60 mg/12 horas.

Tabla 4. Efectos adversos

	Estudio 1				Estudio 3		
	PBO	20	60	120	PBO	60	120
Náusea (%)	9,6	14	16,7	27,4	6,5	28 [‡]	32 [‡]
Somnolencia (%)	7,8	7,8	20 [†]	28 [†]	1	8*	15 [‡]
Mareo (%)	7	6	9,6	23 [‡]	5,6	15,8*	10,7
Estreñimiento (%)	3,5	5,2	15 [†]	10,6*	2	7	18,8 [‡]
Boca seca (%)	6	5,2	7	15*	-	-	-
Disminución apetito (%)	0	2,6	2,6	12 [‡]	-	-	-
Anorexia (%)	1	2,6	2,6	8 [†]	-	-	-
Debilidad (%)	0	1	2,6	7 [†]	2,8	12,3*	12,5*
Diarrea (%)	-	-	-	-	2	11,4 [†]	4,5

*p < 0,05 vs placebo.

†p < 0,01 vs placebo.

‡p < 0,001 vs placebo.

Pbo: placebo; Dul 20: duloxetina 20 mg/día; Dul 60: duloxetina 60 mg/día; Dul 120: duloxetina 60 mg/12 horas.

que no incluyesen duloxetina en pacientes con dolor neuropático diabético. De los 293 pacientes que iniciaron el estudio fueron aleatorizados en proporción 2:1 en terapia con duloxetina o con las terapias habituales respectivamente, sin presentar diferencias demográficas ni clínicas estadísticamente significativas (Tabla 5). Se excluyeron pacientes con comorbilidades graves y trastornos psiquiátricos mayores.

Se recogieron durante el periodo de estudio los acontecimientos adversos y su grado de intensidad, abandonos, valores de laboratorio generales y específicos de la enfermedad, signos vitales (tensión arterial y electrocardiografía seriada), controles electrofisiológicos de nervios periféricos, control de progresión de la enfermedad con el test MNSI (*Michigan Neuropathy Screening Instrument*) y los tests de calidad de vida SF-36 y EQ-5D.

El grupo de tratamiento habitual (n = 82) utilizaba como tratamientos más frecuentes para el dolor gabapentina (57,9%), amitriptilina (22,4%) y venlafaxina (21%).

Un total de 157 pacientes presentaron al menos un acontecimiento adverso. En el grupo tratado con duloxetina se observaron como más relevantes fatiga (8,1%), náuseas (8,1%), hiperhidrosis (7,6%) y astenia (5,6%), mientras que en el grupo no tratado con duloxetina el más frecuente fue la nasofaringitis (7,3%). Sin embargo, comparando los dos grupos no mostraron diferencias en cuanto a la intensidad de los acontecimientos adversos. Los dos grupos no informaron de diferencias estadísticas ni clínicas en cuanto a los valores sanguíneos, controles de progresión de enfermedad y electrofisiológicos.

Tabla 5. Valores demográficos y clínicos

	Duloxetina (197)	Tratamientos habituales (96)
Edad media	58,1 a	58,5 a
Sexo N (%)		
Femenino	109 (55,3)	49 (51)
Masculino	88 (44,7)	47 (49)
Peso	84,8 kg	85,7 kg
Tipo de DM N(%)		
Tipo 1	32 (16,2)	14 (14,6)
Tipo 2	165 (83,8)	82 (85,4)
Duración media de la diabetes	13,9 a	13,6 a
Duración media de la neuropatía diabética	4,6 a	4,0 a
Test MNSI	5,0	5,0

Los tests de calidad de vida evidenciaron en el grupo tratado con duloxetina menos limitación en las actividades físicas, menor presencia de dolor, más energía, menos fatiga, y una mejor percepción de la salud en general, comparada con el grupo no tratado con duloxetina. El cuestionario SF-36 mostró mejoras significativas de duloxetina respecto a los tratamientos habituales en los ítems de salud mental, dolor corporal, vitalidad y funcionalidad. Así se concluía que duloxetina es un fármaco seguro a largo plazo con significativas ventajas en el control del dolor neuropático diabético en paciente sin comorbilidades médicas y psiquiátricas importantes.

Otro estudio que comparaba duloxetina 60 mg/12 horas con otros tratamientos habituales⁶ no demostró diferencias significativas entre los grupos. En este caso los tratamientos ordinarios utilizados fueron ácido tiótico (48%), cianocobalamina (18,8%), paracetamol (16,7%), amitriptilina (14,6%) y benfotiamina (13,5%).

Los efectos adversos más frecuentes en el grupo de duloxetina fueron las náuseas (10,6%), mientras que en el grupo control se presentaron edemas periféricos (15,8%), dolor en las extremidades (15,8%), somnolencia (14,5%) y mareos (13,2%).

Otro estudio de Raskin, et al.⁷, abierto, paralelo, aleatorio y multicéntrico, de larga duración, evaluaba la seguridad y la tolerabilidad de la duloxetina en dos regímenes de administración durante seis meses (duloxetina 60 mg 2/día o 120 mg/día) en pacientes con dolor neuropático periférico siguiendo la MNSI (valores ≥ 3), mayores de 18 años con diabetes de tipo I y II sin patología psiquiátrica ni alteraciones cardiovasculares, hepáticas, renales y hematológicas mayores.

Se reclutaron 449 pacientes, distribuidos en dos grupos, con una *ratio* 3:1 de duloxetina 60 mg 2/día (n: 334) y 120 mg/día (n: 115), respectivamente. Las variables del estudio recogidas fueron los signos vitales (tensión arterial y frecuencia cardiaca), peso, valores de laboratorio general y específicos del seguimiento de la glucemia, los eventos adversos y la eficacia del tratamiento mediante el BPI y CGI-S¹¹.

La primera causa de abandono del estudio fue la aparición de eventos adversos (21,8%) sin diferencias significativas entre ambos grupos, que son más frecuentes durante las primeras siete semanas (Tabla 6). Aparecieron tres casos de *exitus* durante el estudio, ninguno de los cuales se relacionó con el tratamiento con duloxetina.

El estudio demostró que duloxetina a dosis de 60 mg 2 veces al día o 120 mg en una sola toma, presenta seguridad clínica a largo plazo y es bien tolerado en pacientes con dolor neuropático diabético. La mayoría de efectos adversos eran de intensidad moderada, siendo similares en ambos grupos; destacaban entre los más frecuentes, las náuseas, la somnolencia y el mareo. El número de efectos adversos que obligaron a abandonar el estudio eran mayores durante las primeras siete semanas y disminuían progresivamente con el tiempo.

Cabe destacar que el tipo de efectos adversos era similar a los de otros estudios con duloxetina en dolor neuropático diabético y depresión mayor¹¹⁻¹⁵, si bien la frecuencia y la incidencia de los mismos que obligaron al abandono era más alta debido al mayor tiempo de duración del estudio, a que la dosis de aumento hasta 120 mg/día se realizó en tan sólo una semana, a que la edad de los pacientes era más elevada y con más enfermedad concomitante.

Tabla 6. Causas de abandono y retirada del estudio

Causas de abandono	Duloxetina 60 mg 2/día N (%)	Duloxetina 120 mg/día N (%)	Total N (%)
Eventos adversos	67 (20,1)	31 (27,0)	98 (21,8)
Náuseas	12 (3,6)	2 (1,7)	14 (3,1)
Mareos	7 (2,1)	1 (0,9)	8 (1,8)
Vómitos	2 (0,6)	6 (5,2)	8 (1,8)
Violación del protocolo	14 (4,2)	4 (3,5)	18 (4,0)
Conflictos personales decisión del paciente	14 (4,2)	4 (3,5)	18 (4,0)
Muerte	3 (0,9)	0	3 (0,7)
Otras (pérdida de eficacia, falta de seguimiento, cambios analíticos)	23 (6,9)	4 (3,5)	27 (5,9)

La menor tasa de abandono por efectos adversos con duloxetina en dos tomas diarias (20,1%), frente a 120 mg/día en una toma diaria (27%), sugiere que la primera administración es mejor tolerada. Otros estudios que ya hemos citado utilizaron dosis más bajas y con aumentos más progresivos presentando una menor incidencia de efectos adversos, por lo que se podría interpretar que dosis de 60 mg/día presentan mayor seguridad y mejor tolerabilidad.

En cuanto a los signos clínicos, se observó un ligero aumento de la tensión arterial, aunque no significativo, atribuible al curso natural de la enfermedad. También, debido al efecto inhibidor en la recaptación de la noradrenalina, se observó un ligero aumento en la frecuencia cardíaca, pero sin cambios en el intervalo QT, sin registrar ningún efecto cardiovascular debido a la duloxetina. Por este motivo, la duloxetina presenta un perfil cardiovascular seguro frente a otros antidepresivos como los tricíclicos, que sí pueden tener efectos deletéreos en pacientes con función cardíaca disminuida¹⁶.

La duloxetina tampoco modificó los perfiles glucémicos y lipídicos de los pacientes.

La administración en este estudio de dosis elevadas de duloxetina amplía los márgenes de seguridad en su utilización, si bien la dosis recomendada es de 60 mg 2/día, ya que la de 120 mg/día presenta menor tolerabilidad y eficacia, aun sin ser estadísticamente significativas.

Como se ha descrito en diferentes estudios clínicos^{12,13}, la duloxetina ha mostrado ser segura y efectiva en el tratamiento de la depresión y puede reducir significativamente los síntomas dolorosos asociados a la depresión mayor, de modo que mejora sustancialmente la calidad de vida de los pacientes.

Con este motivo, un análisis combinado⁸ de tres estudios aleatorios, doble ciego controlados con

placebo y comparados con duloxetina 60 mg/día y 120 mg 2/día, recogió durante 12 semanas los valores de salud general mediante los tests de calidad de vida SF-36, EQ-5D y BPI en pacientes con dolor neuropático diabético. Se excluyeron pacientes con enfermedades psiquiátricas mayores y/o abuso de alcohol y drogas.

Los resultados mostraron que la duloxetina a dosis de 60 mg/día y 120 mg/día presenta una reducción significativa respecto al placebo en la puntuación de todos los ítems del BPI (actividad general, humor, capacidad para caminar, trabajo normal, relaciones personales, sueño, disfrute de la vida y grado de intromisión).

Los resultados basales del test SF-36 demostraron que todos los valores de cada variable recogidos en los pacientes con neuropatía diabética eran inferiores comparados con los valores recogidos en la población general entre 65 y 74 años. Comparando los tres grupos (Tabla 7), los tratados con duloxetina 60 mg/día y 120 mg/día tuvieron grandes mejorías respecto al placebo. Asimismo, comparando los dos grupos de duloxetina, se observó alguna ventaja, aunque no estadísticamente significativa, tanto en salud general como en salud mental en el grupo tratado con duloxetina 120 mg/día.

El análisis concluyó que los tres estudios obtuvieron mejorías significativas en todas las dimensiones de calidad de vida en los pacientes tratados con duloxetina comparado con placebo.

CONCLUSIONES

Tanto en los tres ensayos clínicos de fase aguda en pacientes con polineuropatía como en los estudios a largo plazo se han demostrado mejorías significativas

Tabla 7. Valores basales (medias) de las diferentes variables del test SF-36 con las mejorías respecto a la basal tras finalizar el estudio

Variable SF-36	Grupo placebo	Grupo de duloxetina 60 mg/día	Grupo de duloxetina 120 mg 2/día
Funcionamiento físico			
Basal	49,8	51,2	48,1
Mejoría	5,7	10,0	9,8
Función física			
Basal	38,1	39,5	36,7
Mejoría	12,9	20,4	23,5
Dolor corporal			
Basal	40,5	40,2	39,0
Mejoría	12,9	18,5	19,8
Salud general			
Basal	49,8	48,6	48,7
Mejoría	2,9	7,0	10,0
Vitalidad			
Basal	47,8	47,3	47,9
Mejoría	4,4	9,0	9,0
Funcionamiento social			
Basal	72,9	72,0	70,9
Mejoría	5,4	8,9	9,8
Función emocional			
Basal	70,1	68,4	68,0
Mejoría	4,4	10,3	10,5
Salud mental			
Basal	72,4	71,4	71,1
Mejoría	0,9	4,9	7,3

de la intensidad promedio del dolor (APS) y del porcentaje de respuesta al tratamiento, para dosis de duloxetina de 60 y 120 mg/día respecto a placebo, sin que hubiera diferencias significativas entre ambas dosis de duloxetina. También muestran una mejora significativa en la percepción del dolor corporal y en aspectos funcionales de calidad de vida, aunque no han mostrado mejora en la escala de alodinia dinámica, uno de los síntomas clave de la neuropatía periférica diabética.

Asimismo, los estudios a largo plazo han mostrado un perfil de seguridad/eficacia muy favorable respecto a otros tratamientos habituales. El rango de dosis aceptado se situaría entre 60 y 120 mg/día, aunque parece que la dosis de 60 mg/día en una sola toma sería la ideal para mantener una eficacia del tratamiento con un bajo índice de efectos adversos. Las dosis de 120 mg/día se reservarían a casos de falta de respuesta a dosis menores.

Actualmente, sólo duloxetina y pregabalina han sido aceptadas por la FDA para el tratamiento de la neuropatía diabética, aunque como ya hemos visto hay otros tratamientos que se siguen utilizando, y que

también han mostrado ser eficaces en diversos estudios, aunque de menor evidencia, como la amitriptilina, la venlafaxina o la gabapentina. En la elección del fármaco debemos siempre evaluar su efectividad y seguridad, así como la comorbilidad del paciente al que se lo vamos a prescribir y también la relación coste/beneficio. En el estudio de Wu, et al.¹⁷, la duloxetina sería uno de los fármacos más favorables en coste/beneficio, en el tratamiento de la neuropatía diabética.

Algunos estudios poscomercialización han evidenciado aumentos de transaminasas clínicamente significativos y algunos casos de ictericia colostásica asociada al tratamiento con duloxetina, así como un caso de fallo hepático fulminante, por lo que se debe restringir o monitorizar su uso en pacientes con hepatopatía previa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Argoff CE, Backonja MM, et al. Consensus Guidelines: Assessment, Diagnosis and Treatment of Diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006 Apr;81(4):512-25.

2. Goldstein DJ, Lu Y, Deke MJ, Lee TC, Yyengar, S. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005 Jul;116(1-2):109-18.
3. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A Double-blind, randomized multicenter trial comparing Duloxetine with Placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6(5):346-56.
4. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;86(8):1411-20.
5. Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, et al. An Open-Label 52 week clinical extension comparing Duloxetine with Routine Care in patients with Diabetic peripheral Neuropathic Pain. *Pain Med*. 2007 Sep;8(6):503-13.
6. Raskin J, Smith TR, Wong K, et al. Duloxetine versus routine care in the long term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med*. 2006;9:29-40.
7. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: A 6-month open-label safety study. *Pain Med*. 2006; 7(5):373-85.
8. Chappell AS, Wong K, Russell JM, et al. Evaluation of functional outcomes: Duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. Presented at American Podiatric Medical Association. August 4-7, 2005; Orlando, FL.
9. Armstrong DG, Chappell AS, Le TK, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: Evaluation of functional outcomes. *Pain med*. 2007;8(5):410-8.
10. Wu SC, Wrobel JS, Armstrong DG. Assessing the impact of pharmacologic intervention on the quality of life in diabetic peripheral pain and fibromyalgia. *Pain Med*. 2007;8(S2):33-42.
11. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*. 2005;119:5-15.
12. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Denitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:308-15.
13. Hudson JI, Wohlreich MM, Kajdasz DK, et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: Analysis of pooled data from eight placebo-controlled trials. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20:327-41.
14. National Institute of Mental Health (NIMH), ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised 1976, Rockville, MD: National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch. 1976:217-22, 313-33.
15. Nemeroff CB, Schatzberg AF, Goldstein DJ, et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2002; 36:106-32.
16. Alvarez W Jr, Pickworth KK. Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: A review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2003;23:754-71.
17. Wu EQ, Birnbaum HG, Mareva MN, et al. Cost-effectiveness of Duloxetine versus routine treatment for US patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *J Pain*. 2006;7:399-407.

CASO CLÍNICO

Dolor abdominal y polineuropatía periférica diabética

C. MARGARIT FERRI¹, Y. SASTRE PERIS¹ Y F. SÁNCHEZ BLANCO²

Presentamos el caso de un varón de 61 años que es remitido a consultas externas de nuestra unidad por dolor abdominal crónico asociado a dolor y debilidad en miembros superiores e inferiores. Se trata de un paciente con diabetes *mellitus* tipo II de 20 años de evolución, diagnosticado en atención primaria y en tratamiento con hipoglucemiantes orales (glimepirida y miglitol) con mal control glucémico.

ANTECEDENTES PERSONALES

No refiere alergias, no hipertensión arterial. Hipertrigliceridemia (había llevado tratamiento farmacológico que suspendió). Fumador de 14 puros/día desde más de 30 años. Hábito enólico moderado. Profesión taxista. No había tenido ingresos hospitalarios por descompensaciones agudas de su diabetes. No complicaciones macroangiopáticas. Desconocía retinopatía o nefropatía.

HISTORIA CLÍNICA

El paciente, desde hacía año y medio antes de venir a nuestra consulta, presentaba dolor abdominal intenso que cursaba con exacerbaciones, no continuo,

no relacionado con la ingesta, ni actividad física, sin cronopatía definida y referido a fosa ilíaca derecha, vacío derecho y mesogastrio. Había seguido controles en la consulta de digestivo. En dicha consulta, mediante gastroscopia, enema opaco, tránsito intestinal y TC abdominal se le diagnosticó de esteatosis hepática, hipertrigliceridemia y estenosis esofágica. La estenosis esofágica, tras estudio de imagen a nivel toracoabdominal, se asoció a esofagitis péptica recidivante, siendo tratada con dilataciones esofágicas. El paciente había tomado distintos antiinflamatorios y antiespásticos sin ningún resultado. Contaba episodios frecuentes de mareos sin giro de objetos y acúfenos de forma ocasional (había sido valorado por ORL de hipoacusia de oído izquierdo). Refería además debilidad en miembros superiores e inferiores. No disfunción eréctil.

EXPLORACIÓN

El paciente estaba consciente y orientado, con normalidad para funciones intelectuales superiores y pares craneales. En el sistema motor llamaba la atención la presencia de amiotrofia sin fasciculaciones de predominio proximal en miembros inferiores y de forma muy leve en miembro superior derecho. Existe paresia 4+/5 en abducción-aducción del hombro

¹Unidad del Dolor
Servicio de Anestesiología-Reanimación
²Servicio de Radiodiagnóstico
Sección Radiología intervencionista
Hospital General de Alicante
Alicante

Dirección para correspondencia:
César Margarit Ferri
Unidad del Dolor
Servicio de Anestesiología-Reanimación
Hospital General de Alicante
Alicante
E-mail: margarit_ces@gva.es



Figura 1. Corte alto de TC abdominal donde se aprecia asimetría de pared abdominal con adelgazamiento de la musculatura en el lado derecho.

derecho y extensión codo derecho y paresia 4+/5 en flexoextensión de ambas caderas y extensión de ambas rodillas. Reflejos de liberación muscular presentes en miembros superiores y abolidos en miembros inferiores. Reflejo cutaneoplantar flexor bilateral. Sensibilidad: hipoestesia táctil y vibratoria con distribución en calcetín. Coordinación, deambulación y sedestación normales. Abdomen: destaca posible eventración manifiesta en pared lateral derecha que impresiona de seguir distribución metamérica. Hipertrofia mecánica. Alodinia periumbilical. No lesiones. Aumento de dolor a la presión sobre la zona abultada. No otros hallazgos.

Se solicitó TC abdominal con el fin de evaluar posible eventración del paciente (Fig. 1).

La TC se informó como pequeño aumento de densidad en la raíz del mesenterio, donde se visualizan algunas adenopatías de tamaño y número no significativo, algunas de ellas calcificadas. Era evidente el adelgazamiento de la pared abdominal derecha sin corresponder a eventración (Fig. 2).

EVOLUCIÓN

Instauramos tratamiento de segundo escalón con tramadol a dosis bajas y gabapentina. El paciente abandonó el tratamiento por síncope repetidos, náuseas profusas e imposibilidad de conducción de vehículos (es taxista). Se consultó al servicio de cirugía general para valorar al paciente, y ante el diagnóstico inicial de dolor abdominal de etiología no específica se realiza laparoscopia diagnóstica bajo anestesia general donde no hay ningún hallazgo significativo, sin hernias internas, ni eventración. Se procedió en el

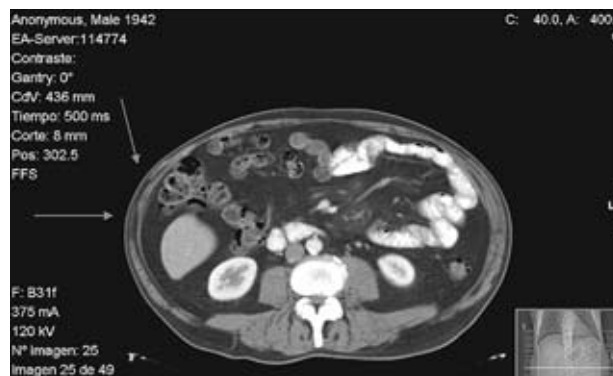


Figura 2. Corte bajo de TC abdominal, donde se sigue apreciando la amiotrofia en musculatura abdominal derecha.

mismo acto a apendicectomía reglada. La anatomía patológica de la pieza no presenta ningún aspecto reseñable.

Se consultó al servicio de neurología para estudio de la amiotrofia generalizada. Practican RM craneal que es normal, nueva TC abdominal que evidencia amiotrofia muscular de pared abdominal derecha. EEG normal, estudio neurosonológico con aumento de grosor de íntima-media en ambas bifurcaciones carotídeas. Biopsia muscular: no patológica. Estudio de líquido cefalorraquídeo: citoquímica, anatomía patológica, estudio serológico y anticuerpos anti-Hu normales o negativos.

Al mismo tiempo, el servicio de endocrinología realizó insulinización del paciente y educación diabetológica de supervivencia. Solicitaron marcadores tumorales que fueron negativos, al igual como el estudio de autoinmunidad (incluyendo anti-GAD, anti-IA2, anticuerpos antineurales, anti-TG, anti-TPO, antirreceptor TSH, antiantígeno Ro, antiantígeno La). Se practicó serología de virus neurotrópicos, demostrando latencia de infección pasada para CMV IgG, VEB-VCA IgG, HSV IgG, varicela IgG. Infección previa probablemente antigua *Chlamydia* IgG, *M. pneumoniae* IgG.

Se le realizó EMG que reseñó patrón neurógeno crónico sin signos aparentes de normalidad de ambos MMSS, con afectación de los músculos intercostales de ambos lados, de los músculos abdominales de ambos lados (con evidente paresia clínica y atrofia en la parte derecha) y en músculos de ambos miembros inferiores. La intensidad fue referida como moderada, pero para los músculos axiales era ya importante. El neurofisiólogo planteó dos posibilidades diagnósticas: polirradiculopatía crónica¹ grave de etiología diabética como más probable, y como

menos probable la infiltración meníngea carcinolinomatosa. Y el segundo diagnóstico: enfermedad generalizada muy crónica de la motoneurona espinal (SMA, siringomielia holomedular, malformación arteriovenosa holomedular).

Se inició tratamiento con amitriptilina (hasta 35 mg) y carbamacepina, pero el paciente no toleró por mareos y síncope. Neurología pautó escitalopram y piridostigmina, siendo muy mal tolerado por síncope. Remitimos a cardiología donde se le practicó ECG, Holter-ECG y test de mesa basculante, no siendo patológicos.

Con estas posibilidades diagnósticas se realizó RM de columna, y junto con los resultados de las pruebas anteriores se etiquetó² al paciente de:

- Neuropatía troncular.
- Polirradiculoneuropatía secundaria a diabetes *mellitus* tipo II, con afectación sensitivomotora, pero de predominio sensitivoautonómica.

De forma lenta se intentó introducir opioides y neuromoduladores, dado que persistía el dolor abdominal por atrofia de la musculatura abdominal y dolor en extremidades, tanto por la afectación sensitiva como motora. El paciente inició tratamiento con oxycodona³, fentanilo transdérmico, crema EMLA, topiramato, oxcarbacepina, morfina oral, sin ningún resultado y con muy mala tolerancia.

A los 7 meses de seguimiento ingresó en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de bloqueo AV 2.º grado 2-1, precisando implante de marcapasos DDD-R definitivo.

Iniciamos posteriormente tratamiento con duloxetina a dosis de 30 mg/día e incrementando hasta 60 mg a la semana 3. A partir del mes añadimos dextropropoxifeno 150 mg/12 h, pero se retiró a los 15 días por presentar crisis epiléptica con EEG patológico.

En la actualidad el paciente ha empeorado de la atrofia de la musculatura abdominal, pero presenta mejor control del dolor en extremidades, ha disminuido la hiperpatía en la región abdominal y el dolor urente en miembros inferiores. El patrón de descanso nocturno se ha normalizado, con una media de 6 h de sueño.

El pronóstico del paciente es indeterminado, pero malo a fin de cuentas, dado que la evolución de la polirradiculopatía sensitivomotora es rápida.

El interés del caso subyace en que el paciente fue remitido como dolor abdominal y durante la evolución se ha diagnosticado una polineuropatía diabética grave con afectación muscular, que era la causa del dolor abdominal por atrofia de la musculatura intercostal y abdominal. Duloxetina ha sido el único fármaco que ha tolerado el paciente (no sólo a nivel cardíaco, ya que cuando se introdujo ya llevaba el marcapasos, sino a nivel digestivo y de alteraciones de equilibrio y SNC), y además con eficacia relativa. Además, ha mejorado su patrón de descanso nocturno.

COMENTARIO

Duloxetina es un tratamiento eficaz para el dolor neuropático producido por la neuropatía periférica diabética⁴. A nivel experimental se ha comprobado su eficacia en animales con dolor neuropático, atenuándose la alodinia mecánica, la hiperalgesia térmica y mecánica⁵, presentando una rápida aparición de eficacia. También ha demostrado la mejoría en la calidad del sueño y en la reducción del dolor asociado a la neuropatía diabética periférica⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005; 28:956-62.
2. Barohn RJ, Saperstein DS. Guillain Barré syndrome and clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Semin Neurol*. 1998;18:49-61.
3. Cruccu G, Anand P, Attal N, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol*. 2004;11:153-62.
4. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. *Pain Med*. 2006; 7(5):373-85.
5. Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, Xu JY, Simmons RMA. Efficacy of duloxetine: a potent and balanced serotonin-norepinephrine inhibitor in persistent pain models in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;311:576-84.
6. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther*. 2007; 29(Suppl):2536-46.