

Opioides en el manejo del dolor en la neuropatía diabética

Carlos B. Moreno, Angela M. Gutiérrez-Álvarez

RESUMEN

La neuropatía es una de las complicaciones más frecuentes de diabetes y el dolor, uno de sus síntomas más comunes e incapacitantes. Recien hay reportes del uso de medicamentos de tipo opioide como una alternativa de tratamiento analgésico. *Objetivo:* evaluar de manera sistemática y rigurosa la efectividad de los medicamentos tipo opioide en el manejo del dolor en la neuropatía diabética. *Material y métodos:* se realizó una búsqueda y selección sistemática de los ensayos clínicos para el tratamiento analgésico con opioides de la neuropatía diabética, publicados entre enero de 1998 y junio de 2009. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados comparados con placebo, que estudiaron el efecto analgésico de los opioides en adultos con neuropatía diabética dolorosa, evaluados de tal forma que permitieran clasificar objetivamente la mejoría del dolor. *Resultados:* se identificaron nueve estudios clínicos aleatorizados que utilizaron opioides como medicamentos analgésicos: de los anteriores sólo cinco fueron finalmente incluidos: dos realizados con tramadol y tres con oxycodona. Los datos suministrados por estos estudios no permitieron realizar un meta análisis. *Conclusiones:* en los estudios incluidos, la mejoría del dolor en los pacientes tratados con tramadol u oxycodona fue superior a la del grupo placebo con una diferencia estadística significativa. Es necesario realizar futuros estudios clínicos aleatorizados para evaluar la efectividad analgésica de los opioides en la neuropatía diabética, que incluyan la magnitud de mejoría individual, la definición previa del porcentaje de mejoría que se considera clínicamente significativo y un mayor tiempo de seguimiento.

Palabras claves: analgésicos, dolor, neuropatía diabética, opioides.

Opioids in the management of pain in diabetic neuropathy

ABSTRACT

Neuropathy is one of the most frequent complications of diabetes and pain, one of its more common and incapacitating symptoms. Recently there are reports of the use of opioids as an alternative of analgesic treatment. *Objective:* this work's objective has been to carry out a systematic review for determining the opioids power for managing pain in patients suffering from painful diabetic neuropathy. *Methodology:* a search and systematic selection was carried out of all clinical assays concerning the analgesic treatment of diabetic neuropathy using opioids published from January 1998 to June 2009. Randomized clinical trials compared with placebo were included which studied the analgesic effect of opioids in adults suffering from painful diabetic neuropathy; they were evaluated so that improvement of pain could be objectively classified. *Results:* there were nine randomized clinical trials identified. Only five were finally included: two with tramadol and three with oxycodone. The data provided by these studies did not allow to perform a meta-analysis. *Conclusions:* the improvement of pain in patients treated with tramadol or oxycodone was statistically significant superior when compared to placebo. It is necessary to make future clinical randomized studies to evaluate the analgesic effectiveness of opioids in painful diabetic neuropathy, including the magnitude of individual improvement, the previous definition of the percentage of improvement that is considered clinically significant and a longer time of follow-up.

Key words: analgesics, pain, diabetic neuropathy, opioids.

La neuropatía es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes¹. Su incidencia aumenta con la duración de la enfermedad y afectando al 50% y más de los pacientes diabéticos^{2,3}.

El dolor es uno de los síntomas más comunes e incapacitantes de la neuropatía diabética y su control farmacológico es difícil; por lo que su tratamiento es uno de los mayores retos en el manejo clínico de pacientes durante la evolución de su enfermedad^{4,5}. En la actualidad hay evidencia que apoya la efectividad analgésica de algunos antidepresivos, antiepilépticos y medicamentos tópicos^{6,8}. A partir de 1998; hay reportes del uso de algunos medicamentos de tipo opioide como otra alternativa de tratamiento⁹, por lo cual es conveniente evaluar de una manera sistemática y rigurosa su efectividad en el manejo de la neuropatía diabética dolorosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó búsqueda y selección sistemática de todos los ensayos clínicos para el tratamiento analgésico, con opioides, de la neuropatía diabética publicados entre enero de 1998, (cuando se sugirió por primera vez que el tramadol podía ser útil en el control del dolor en la neuropatía diabética) y junio de 2009. La búsqueda cubrió las bases de datos COCHRANE, MEDLINE, EMBASE y LILACS, con combinaciones de los siguientes términos *MeSH*: *diabetic neuropathies, pain, opioids, tramadol oxycodone morphine, fentanyl* y *codeine*. Como límites para la búsqueda se establecieron: ensayos clínicos en humanos y publicaciones en inglés o español. La búsqueda se realizó por medio electrónico, se analizó título y contenido del resumen de los correspondientes artículos y se obtuvo el texto completo de los que se consideraron pertinentes y se revisaron todas las referencias presentadas en cada artículo. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados comparados con placebo, que estudiaron el efecto analgésico de los opioides en adultos con neuropatía diabética dolorosa, evaluados de tal forma que permitieran clasificar objetivamente la mejoría en el dolor. Se excluyeron estudios que no tenían mediciones relevantes en forma categórica, reportes de caso, publicaciones en forma de resumen y estudios de tratamientos en fase de investigación. Todos los estudios fueron leídos y analizados de forma independiente por cada uno de los autores; cualquier discrepancia fue resuelta mediante acuerdo entre los mismos. De cada artículo se obtuvo la siguiente información: criterios para diagnóstico de neuropatía diabética, medicamento recibido y mejoría del dolor en el grupo tratado y grupo placebo.

RESULTADOS

En esta investigación se identificaron nueve estudios clínicos aleatorizados (ECAs) que cumplieron criterios de inclusión¹⁰⁻¹⁸. Los opioides evaluados en estos estudios fueron: tramadol, oxycodona, morfina y fentanilo. En todos los estudios los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo intervención o control. La variable de respuesta fue la mejoría del dolor en neuropatía diabética, evaluada con *pain measurement scales*. Para el análisis final, se eliminaron cuatro estudios^{11,12,15,17}: los estudios de Syndrup¹¹ y Gilron¹⁵ porque a pesar de incluir pacientes con neuropatía diabética los resultados no fueron especificados para ese subgrupo y se mezclaron con los de otras neuropatías. El de Simpson¹⁷, se eliminó por ser un estudio en agudo sin seguimiento de los pacientes. El de Harati 2000¹², porque era una continuación de un estudio anterior¹⁰ y administró tramadol a todos los pacientes inclusive los que en el estudio anterior habían sido manejados con placebo.

De los cinco estudios finalmente incluidos, dos fueron realizados con tramadol (tabla 1) y tres con oxycodona (tabla 2).

Tabla 1. Estudios con tramadol.

Harati 1998	
Métodos	Estudio doble ciego aleatorizado. Diseño con grupo paralelo.
Participantes	131 adultos con neuropatía diabética y control adecuado de glicemia.
Intervenciones	Tramadol 100-400 mg/día (65 participantes)/ placebo (66 participantes).
Desenlace	Mejoría del dolor evaluada con escala de tipo <i>Likert</i> en las semanas 2, 4 y 6.
Freeman 2007	
Métodos	Estudio doble ciego aleatorizado. Diseño con grupo paralelo.
Participantes	313 adultos con neuropatía diabética
Intervenciones	Tramadol 37,5 mg + acetaminofén 325 mg 4 veces al día (160 participantes) / placebo (153 participantes).
Desenlace	Promedio de mejoría de intensidad del dolor evaluado con escala análoga visual (VAS).

Harati, *et al*¹⁰, utilizaron tramadol en una dosis promedio de 210 mg/día logrando una mejoría de $2,1 \pm 0,2$ en el grupo de estudio, y una mejoría de $0,9 \pm 0,2$ en el grupo placebo ($p < 0,001$). El estudio de Freeman, *et al*¹⁶ reportó una mejoría del dolor con promedio de -2,71 en el grupo acetaminofen-tramadol vs -1,83 en el grupo placebo ($p = 0,001$).

Recibido: 20 octubre 2009. Aceptado: 13 octubre 2009.

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario Bogotá, Colombia, Correspondencia a: AM Gutierrez-Alvarez, Carrera 24 No. 63C-69 Bogotá-Colombia E-mail: angelam.gutierrez@gmail.com

Tabla 2. Estudios con oxycodona.

Gimbel 2003	
Métodos	Estudio doble ciego aleatorizado. Diseño con grupo paralelo.
Participantes	159 adultos con neuropatía diabética.
Intervenciones	Oxycodona: 10 -60 mg cada/12 hs (82 participantes) /placebo (77 participantes).
Desenlaces	Promedio de mejoría de intensidad del dolor evaluado con escala numérica.
Watson 2003	
Métodos	Estudio doble ciego aleatorizado, cruzado
Participantes	45 pacientes con neuropatía diabética con control estable de glicemia.
Intervenciones	Oxycodona 10-40 mg cada 12 hs (45 participantes)/ placebo activo Benzotropina 0.25 -1.0 mg cada 12 hs (45 participantes).
Desenlaces	Promedio de mejoría de la intensidad del dolor evaluado con escala análoga visual (VAS).
Hanna 2008	
Métodos	Estudio doble ciego aleatorizado. Diseño con grupo paralelo.
Participantes	339 adultos con neuropatía diabética
Intervenciones	Oxycodona/gabapentin 5 mg cada 12 hs (169 participantes) placebo (169 participantes).
Desenlaces	Promedio de mejoría del dolor evaluada con escala de tipo Likert.

De los estudios con oxycodona, Gimbel, *et al*¹³, reportaron una mejoría promedio de -2,0 en el grupo de estudio y de -1,0 en promedio en el grupo placebo ($p < 0.001$); en el estudio de Watson, *et al*¹⁴ se reportó una mejoría del dolor de -1,5 en el grupo de estudio y de -0,7 en el grupo placebo ($p = 0,0001$). El estudio de Hanna, *et al*¹⁸ evaluó el beneficio de adicionar oxycodona en pacientes que estaban recibiendo gabapentin. Ellos reportaron una mejoría de -2,1 en el grupo tratado y de -1,5 en el grupo placebo ($p = 0,002$).

Los anteriores estudios utilizaron diferentes herramientas para evaluar la intensidad de dolor: Harati, *et al*¹⁰, una escala categórica de 5 puntos, Freeman, *et al*¹⁶, escala visual análoga de 100 mm, Gimbel, *et al*¹³ y Hanna, *et al*¹⁸ escala numérica de 11 puntos. Watson, *et al*¹⁴ emplearon dos escalas, una visual análoga de 100 mm y una categórica de 5 puntos.

Estos estudios son clínicamente heterogéneos. Además; en los cinco estudios, los autores no reportaron el número de pacientes que mejoraron en cada brazo del estudio y sólo informaron los promedios de mejoría del dolor, en términos de niveles de mejoría y por ello no es posible realizar el meta-análisis propuesto.

DISCUSIÓN

El control del dolor en la neuropatía diabética es difícil; por lo general, requiere del uso de combinaciones de diferentes fármacos como antidepresivos, antiepilepticos y

otros, además del control adecuado de niveles de glicemia.

Los opioides no han sido considerados fármacos de primera elección en el manejo de esta sintomatología; sin embargo, en los últimos años han aparecido en forma creciente reportes de su uso como analgésicos en esta patología¹⁹⁻²⁴.

En esta investigación se identificaron sólo cinco artículos que cumplieron los criterios de inclusión sobre el uso de opioides como analgésicos en neuropatía diabética dolorosa. La metodología utilizada y resultados: tiempo de seguimiento, dosis de los medicamentos, momento y formas e instrumentos de evaluación del dolor; entre otros, son diferentes entre los estudios. Por ello no fue posible su combinación para realizar una meta-análisis.

Dos de estas investigaciones evaluaron la efectividad del tramadol, un analgésico sintético, no narcótico, inicialmente utilizado en Alemania en 1977¹⁰. Este medicamento tiene una acción agonista débil sobre los receptores opioides μ (MOR)²⁵ y posee además otras acciones como la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina²⁶ y quizás la inhibición de canales de sodio voltaje dependiente²⁷, de canales de potasio rectificadores retardados (Kir)²⁸, y de receptores ionotrópicos GABA-A y NMDA²⁹, como se ha mostrado experimentalmente. También se ha sugerido su acción como un agonista del canal vanilloide-1 (TRPV1)³⁰. Se debe tomar en cuenta, en relación con los pacientes que no tuvieron respuesta favorable con este fármaco, que el tramadol es metabolizado por la enzima CYP2D6, por lo cual el mismo no tiene efecto en pacientes con un fenotipo que excluya este sistema enzimático¹⁹.

Los otros tres estudios incluídos evaluaron la efectividad de la oxycodona. Este medicamento es un opioide semisintético, derivado de la tebaína; que posee un efecto agonista μ puro.

En los cinco estudios incluídos, la mejoría del dolor en los pacientes tratados con tramadol u oxycodona fue superior a la del grupo placebo con una diferencia estadística significativa. Los estudios hacen referencia a los promedios de puntaje en intensidad de dolor; sin tener en cuenta cuántos pacientes no tienen una respuesta adecuada o una magnitud de mejoría previamente establecida. Sólo el estudio de Freeman, *et al*¹⁶ reporta que la respuesta al tratamiento fue definida como una reducción de 30 a 50% en el promedio del puntaje de dolor diario. Ninguno de los estudios antes mencionados reportó el número específico de pacientes que tuvieron mejoría del dolor en el grupo tratado ni en el grupo control.

CONCLUSIÓN

Los resultados de esta investigación sugieren que la utilización de opioides (tramadol y oxycodona) ha sido eficaz

para el control del dolor en la neuropatía diabética. Además; se evidencia la necesidad de realizar futuros estudios clínicos aleatorizados sobre la efectividad analgésica de los opioides en esta patología, que incluyan la magnitud de mejoría individual, la definición previa del porcentaje de mejoría que se considera clínicamente significativo y un mayor tiempo de seguimiento.

REFERENCIAS

- Kelkar P. Diabetic neuropathy. *Semin Neurol* 2005;25(2):168-73.
- Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2002;18(6):350-4.
- Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care* 2003;26(6):1790-5.
- Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJB. Diabetic Neuropathies. Classification, clinical features and pathophysiological basis. *Neurologist* 2005;11(2):63-79.
- Vinik AL. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med* 1999;107(2B):17S-26S.
- Gutiérrez-Alvarez AM, Beltrán-Rodríguez JA, Moreno CB. Antiepileptics in pain caused by diabetic neuropathy. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(2):201-8.
- Jackson II KC. Pharmacotherapy for neuropathic pain. *Pain Pract* 2006;6(1):27-33.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132(3):237-51.
- Eisenberg E, McNicol E, Can DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD006146.
- Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50(6):1842-6.
- Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Br, sen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.
- Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman SV, Greene D, Raskin P, et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complicat* 2000;14:65-70.
- Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. A randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-34.
- Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71-8.
- Gilron I, Bailley JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.
- Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2007;23(1):147-61.
- Simpson DM, Messina J, Xie F, Hale M. Fentanyl buccal tablet for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant adult patients with chronic neuropathic pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29(4):588-601.
- Hanna MÓ; "Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12:804-13.
- Adriaensen H, Plaghki L, Mathieu C, Joffroy A, Vissers K. Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain - clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo-controlled and direct comparative studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:231-40.
- Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. *Mayo Clinic Proc* 2006;81(4 suppl):S12-S25.
- Guirguis-Blake J, Kelly C. Are opioids effective in the treatment of neuropathic pain? *Am Fam Physician* 2007;75(7):999-1001.
- Chong MS, Hester J. Diabetic painful neuropathy current and future treatment options. *Drugs* 2007;67(4):569-85.
- McKeage K. Treatment options for the Management of diabetic painful neuropathy: best current evidence. *Curr Opin Neurol* 2007;20:553-7.
- Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007;335(7610):87.
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action tramadol, an "atypical" opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:275-85.
- Berrococo E, Mico JA, Ugedo L. In vivo effect of tramadol on locus coeruleus neurons is mediated by alpha 2-adrenocpetors and modulated by serotonin. *Neuropharmacology* 2006;51:146-53.
- Haeseler G, Foadi N, Ahrens J₂, Dengler R, Hecker H, Leuwer M. Tramadol, fentanyl and sufentanyl but not morphine block voltage-operated sodium channels. *Pain* 2006;126:234-44.
- Tsai TY, Tsai YC, Wu SN, Liu YC. Tramadol-induced blockade of delayed rectified potassium current in NG 108-15 neuronal cells. *Eur J Pain* 2006;10:597-601.
- Hara K, Minami K, Sata T. The effects of tramadol and its metabolite on glycine, gamma-aminobutyric acid, and N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesth Analg* 2005;100:1400-5.
- Marincsák R, Tóth BI, Czifra G, Szabó T, Kovács L, Bíró T. The analgesic drug, tramadol, acts as an agonist of the transient receptor potential vanilloid-1. *Anesth Analg* 2008;106:1890-6.