



Mejoría clínica de la neuropatía diabética con carbamazepina o diclofenaco

Andrea Tinoco-Samos,^a Nydia Córdova-Pérez,^a Juan Manuel Arenas-Téllez,^a Antonio Vargas-Girón,^b Arturo Zárate,^b Marcelino Hernández-Valencia^b

Clinical improvement of diabetic neuropathy with carbamazepine or diclofenac treatment

Background: diabetic neuropathy (DN) affects diverse aspects of patient's life and there is not an optimal treatment. It was done a comparative study of clinical improvement of DN with carbamazepine versus diclofenac was done.

Methods: a prospective and longitudinal study, of two groups with signs and symptoms of DN was done. One group had 30 patients who used carbamazepine with an initial dose of 200 mg, every 24 hours for one week, with a gradual increase of up to 200 mg every 6 hours for 10 months. The other group had 29 patients who used diclofenac sodium 100 mg every 12 hours. Bimonthly evaluations were made to graduate the pain according to the patients' perception and laboratory studies that included glucose and lipids profile. The statistical test used was ANOVA.

Results: the patients who used carbamazepine presented absence of pain after 10 months compared with the diclofenac group ($p < 0.01$). The presence of cramps, muscular strength, pulses, perception of temperature and pressure improved significantly ($p < 0.05$) with the use of carbamazepine. On the other hand, muscular strength, tact and perception of temperature were even deteriorated with the use of diclofenac.

Conclusions: it is important to provide the appropriate treatment to diabetic patients with DN.

Key words

diabetic neuropathy
pain
carbamazepine
diclofenac

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud pública mundial y en México fluctúa entre los 6.5 y los 10 millones de afectados, con una incidencia de 400 mil nuevos casos por año.¹ En la DM, la neuropatía diabética (ND) es la complicación con mayor impacto en el área física, psicológica y económica. Su prevalencia es de 8 % en pacientes recién diagnosticados y más de 50 % en pacientes con larga evolución.² El dolor asociado a la neuropatía diabética es frecuentemente descrito como ardoroso, tipo pinchazo con aguja, descarga eléctrica, hormigueo, entumecimiento, parestesias, hiperestesia y dolor profundo que típicamente se incrementa por la noche. Esto se origina principalmente por la disfunción de los nervios periféricos.³

La neuropatía diabética afecta diversos aspectos de la vida del paciente, como el humor, la autoestima, las relaciones interpersonales, la movilidad, la independencia y la capacidad para trabajar, lo cual ocasiona trastornos en el sueño, depresión y ansiedad que se reflejan en la disminución de las funciones físicas, emocionales y cognitivas.⁴ Es por ello que se vuelve indispensable el diagnóstico oportuno con el fin de ofrecer a los pacientes un tratamiento adecuado y con ello evitar el deterioro en la calidad de vida del enfermo diabético y la carga resultante de estas complicaciones.⁵

En cuanto al tratamiento de la neuropatía diabética, por la gran variedad de factores que contribuyen a su patogenia, aún no existe un tratamiento único.⁶ Entre los medicamentos empleados en el tratamiento de este padecimiento se encuentra la carbamazepina, un fármaco anticonvulsivante cuyo mecanismo de alivio del dolor neuropático se puede deber a la alteración de la actividad de los canales de sodio y a la modulación de la actividad del ácido γ -butírico (GABA).⁷ Por otra parte, fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco sódico han sido ampliamente utilizados en la disminución del dolor nociceptivo. En general, este tipo de medicamentos actúa inhibiendo la ciclooxygenasa 2 y el efecto analgésico se basa en el bloqueo de la producción periférica y central de prostaglandinas;⁸ a nivel central, impide la sensibilización de las neuronas medulares y supramedulares, con lo que permite la modulación central del dolor.⁹

Por ello, en el presente trabajo se realizó un análisis comparativo de la mejoría clínica que presentan los pacientes con neuropatía diabética tratados a base de diclofenaco sódico y de aquellos tratados con carbamazepina, además de resaltar la importancia del manejo farmacológico adecuado en el primer nivel de atención.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, en el que se formaron dos grupos con pacientes diabé-

Introducción: la neuropatía diabética afecta diversos aspectos de la vida del paciente, pero aún no hay un tratamiento específico. Se hizo un análisis comparativo de la mejoría clínica con manejo de carbamazepina y diclofenaco

Métodos: estudio prospectivo, longitudinal, de dos grupos de pacientes diabéticos con signos y síntomas de neuropatía diabética: 30 usaron 200 mg de carbamazepina cada 24 horas por una semana, con incremento gradual hasta 200 mg cada seis horas por 10 meses; 29 utilizaron 100 mg de diclofenaco sódico cada 12 horas. Se hicieron evaluaciones bimestrales para graduar el dolor según la percepción del paciente. Los estudios de laboratorio incluyeron glucosa y perfil de lípidos. Se empleó Anova para mediciones repetidas.

Resultados: los pacientes tratados con carbamazepina no tuvieron dolor después de 10 meses de tratamiento, a diferencia del grupo con diclofenaco ($p < 0.01$). Con la carbamazepina disminuyeron los calambres y mejoró la fuerza muscular, la presencia de pulsos y la percepción de temperatura y presión ($p < 0.05$). Los tres últimos se deterioraron con el diclofenaco.

Conclusiones: hay que reconocer la sintomatología en pacientes diabéticos para dar el tratamiento adecuado.

Resumen

Palabras clave
neuropatía diabética
dolor
carbamazepina
diclofenaco

ticos que presentaban signos y síntomas de ND. Al primer grupo, constituido por 30 pacientes, se le inició el tratamiento con carbamazepina a dosis inicial de 200 mg cada 24 horas por una semana. Dicha dosis aumentó gradualmente hasta llegar a 200 mg cada 6 horas por 10 meses. Al segundo grupo, formado por 29 pacientes, se le administró tratamiento con diclofenaco sódico de 100 mg cada 12 horas por el mismo periodo de tiempo.¹⁰

Posteriormente, se evaluaron bimestralmente los criterios para graduar el dolor en relación con la sintomatología que refería el paciente. En esta evaluación, el propio sujeto valoró la severidad de los síntomas que presentó antes y después del tratamiento y le otorgó un puntaje. Este método suele ser muy efectivo cuando se requieren mediciones frecuentes y comparativas. Se utilizó una escala con puntuación de 0 a 5, en la que:

- 0, ausencia de dolor.
- 1, dolor ardoroso mínimo con o sin parestesias, algunas molestias tolerables, problemas insignificantes en las actividades de la vida diaria.
- 2, dolor ardoroso con o sin parestesias, molestias durante la mayor parte del día, dolor ocasionalmente durante la noche (pacientes que presentaban problemas en las actividades de la vida diaria).
- 3, dolor quemante de moderada intensidad con parestesias y trastornos del sueño, situaciones estresantes y distracciones que le ocasionaban problemas en la vida diaria.
- 4, dolor quemante, intenso e intermitente, parestesias, trastornos significativos del sueño causados por el dolor, irritabilidad e incapacidad para realizar sus actividades cotidianas.
- 5, dolor quemante muy intenso, constante e insoportable, parestesias y trastornos severos del sueño.

Además, se verificó la presencia de calambres por medio de una escala con la cual se constató su inten-

sidad, en la que 0 significaba ausencia de calambres; 1 implicaba calambres leves; 2, moderados; y 3, severos.¹¹

Se determinó la presencia de los signos clínicos de la neuropatía, con las pruebas de búsqueda de fuerza, pulsos, tacto, temperatura y presión. Para medir la fuerza se utilizó la escala del *Medical Research Council*, en la cual se otorgó una puntuación de 0 a 5 puntos: 0 significó que no había contracción muscular durante la exploración; 1, temblor o contracción mínimamente perceptible; 2, movimiento activo con eliminación de la gravedad; 3, movimiento activo contra la gravedad; 4, movimiento activo contra la gravedad y resistencia; y 5, fuerza normal.

De la misma manera, la evaluación de los pulsos se hizo mediante una escala en la que 0 representaba pulsos normales; 1, si los pulsos estaban disminuidos; y 2, si no se localizó el pulso. Las pruebas de sensibilidad que se les realizaron fueron la del tacto, la de la temperatura y la de la presión.

La prueba del tacto se exploró con una brocha; se realizó la exploración en ambas piernas y de acuerdo con lo que refirieron los pacientes se otorgó un punto, cuando el paciente no refirió la sensación, y 2 puntos, cuando sí la refirió.

Para la temperatura, se utilizó una botella con agua caliente y una torunda con alcohol. Para obtener esta calificación, se realizó la prueba de forma comparativa en ambas piernas y de acuerdo con lo que refirieron los pacientes se otorgó 1 punto, cuando el paciente no refirió la sensación, y 2 cuando sí la refirió. Para la prueba de la presión, se estimuló al paciente con una punta aguda y otra roma, con distribución de estímulos al azar en la superficie cutánea de ambas piernas y se le preguntó qué sentía en cada ocasión y si existía alguna variación entre la sensación que presentaba en la pierna derecha y la izquierda; se otorgó 1 punto cuando el paciente no refirió la sensación y 2 puntos cuando sí la refirió. Además, en cada consulta se reali-

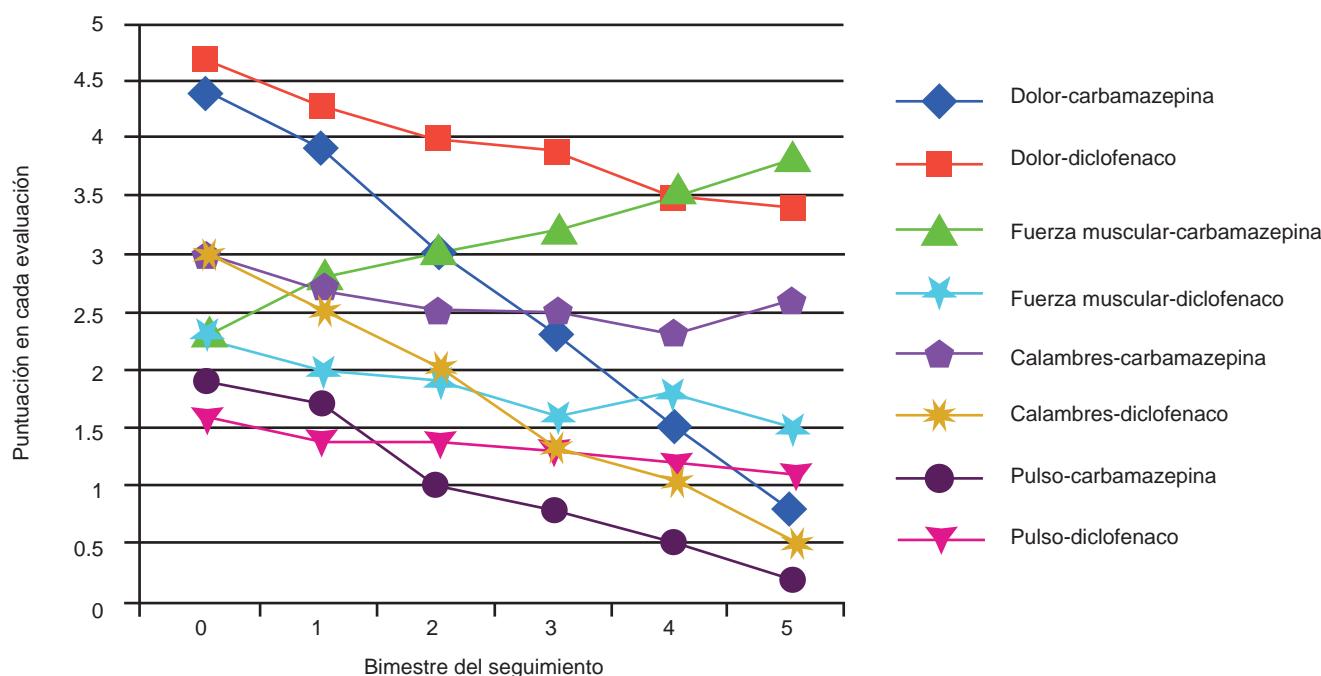


Figura 1 Escala análogo-visual con autoaplicación para comparar al grupo con uso de carbamazepina frente a aquel con uso de diclofenaco ($n = 59$)

zaron estudios de laboratorio que incluyeron glucosa, triglicéridos y colesterol.

El análisis estadístico que se utilizó fue el Anova de dos vías para mediciones repetidas en el tiempo, dado que para cada tratamiento se realizaron, en seis ocasiones, mediciones de los síntomas y signos que presentaron los pacientes de ambos grupos.

Resultados

Los resultados muestran que al inicio del estudio los pacientes de ambos grupos referían dolor quemante muy intenso, constante e insoportable; sin embargo, todos mostraron disminución del dolor en diferentes grados durante el estudio. Es importante resaltar que una proporción alta de pacientes tratados con carbamazepina refirieron ausencia de dolor después de 10 meses de tratamiento ($p < 0.01$); en contraste con esto, los pacientes tratados con diclofenaco sódico refirieron que aún presentaban dolor quemante de moderada intensidad con parestesias al término del estudio (figura 1).

En cuanto a la presencia de calambres, todos los pacientes presentaban calambres severos al inicio del estudio; sin embargo, la mayor proporción de los pacientes tratados con carbamazepina indicaron no presentar más esta sintomatología al término de estudio, mientras que los tratados con diclofenaco sódico mantuvieron prácticamente el mismo nivel desde el primer día de consulta ($p < 0.01$).

En las pruebas realizadas para evaluar la severidad de los signos clínicos de la neuropatía, se encontró al inicio del estudio que ambos grupos de pacientes presentaban movimiento activo con eliminación de la fuerza de gravedad. Con respecto a los pacientes tratados con carbamazepina, la mayoría recuperó en su totalidad la fuerza muscular; en contraste, los pacientes tratados con diclofenaco sódico empeoraron durante el tiempo que duró el estudio ($p < 0.05$).

En relación con la presencia de pulsos, al inicio del tratamiento no se localizaba la presencia de estos en los pacientes de ambos grupos, pero al final del estudio la mayor proporción de los pacientes tratados con carbamazepina percibieron los pulsos de manera normal, mientras que los tratados con diclofenaco sódico prácticamente mantuvieron el mismo nivel desde el principio hasta el fin del estudio ($p < 0.05$).

En cuanto a los resultados obtenidos en la prueba de sensibilidad, al inicio del estudio ninguno de los pacientes tuvo la capacidad para poder determinar los estímulos táctiles; empero, después de 10 meses de tratamiento hubo un aumento significativo en la percepción del grupo de carbamazepina ($p < 0.05$), mientras que en los pacientes en tratamiento con diclofenaco sódico, este no produjo ninguna mejoría.

Los resultados obtenidos en la prueba de sensibilidad mostraron que en cuanto a la temperatura ninguno de los pacientes tuvo la capacidad para poder determinar este estímulo al inicio del estudio; después de los 10 meses de tratamiento, con el uso de carbamazepina los pacientes tuvieron un aumento significativo en la

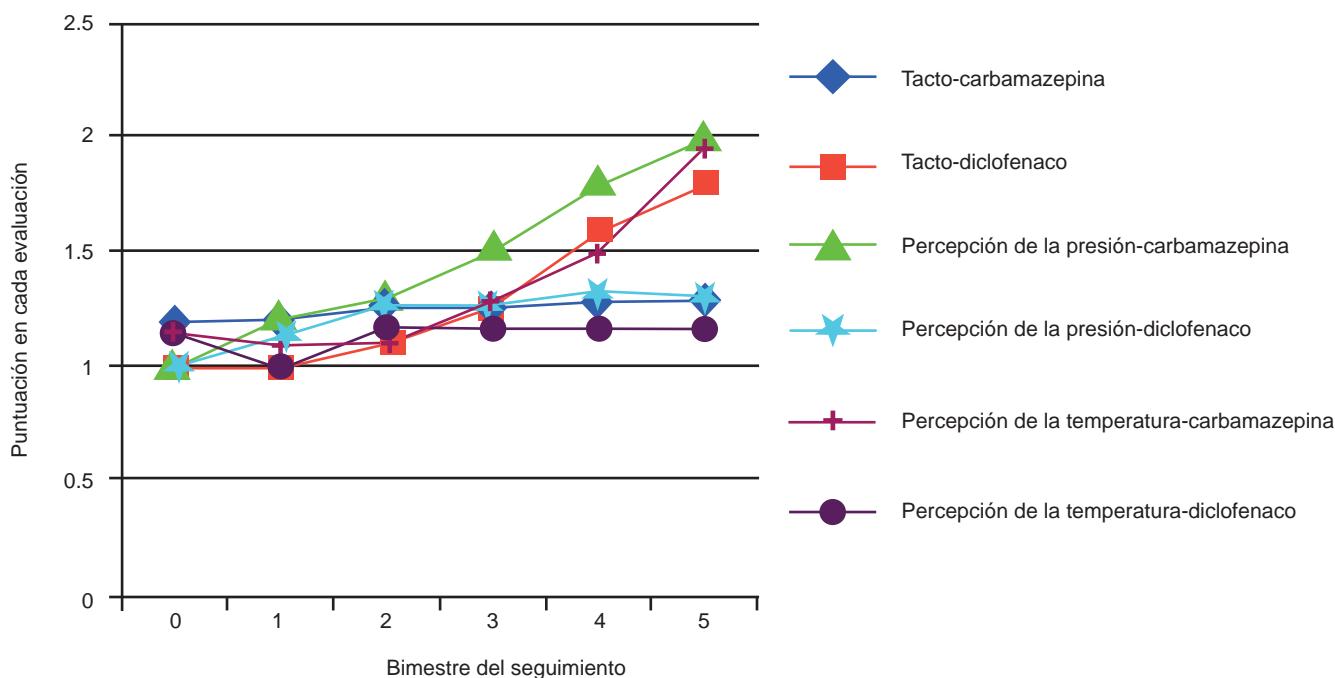


Figura 2 Escala de sensibilidad para comparar el grupo con uso de carbamazepina con el que empleó diclofenaco ($n = 59$)

percepción, mientras que en los pacientes en tratamiento con diclofenaco sódico no se presentó ninguna mejoría ($p < 0.05$).

Finalmente, en cuanto a la capacidad para percibir presión, al inicio del estudio los pacientes de ambos grupos no fueron capaces de sentir los diferentes estímulos; sin embargo, luego de 10 meses de tratamiento, los pacientes a quienes se les administró carbamazepina recuperaron por completo la capacidad para distinguir la presión, mientras que en aquellos tratados con diclofenaco sódico no hubo mejoría ($p < 0.05$), ya que presentaron valores similares durante todo el estudio (figura 2).

Todos los pacientes tenían diabetes documentada para ingresar al estudio, por lo que el motivo de la consulta fue el control metabólico. Así que dentro de las evaluaciones bimestrales se realizaron estudios para conocer su nivel de glucosa, colesterol, triglicéridos, así como el índice de masa corporal (IMC), que presentaban en cada consulta a la que acudieron. Sin embargo, en todos los parámetros evaluados no existieron diferencias significativas en alguna etapa del estudio entre ambos grupos de pacientes (figura 3).

Discusión

La DM tipo 2 es un problema de salud pública que afecta a mediano y largo plazo la calidad de vida de los individuos que la padecen. Las complicaciones de esta enfermedad son motivo de preocupación por el grado

de incapacidad que provocan.¹² El principal síntoma que refieren los pacientes al acudir a control en primer nivel es dolor, que, de no ser identificado al realizar un diagnóstico en el momento adecuado, puede producir en el paciente consecuencias inhabilitantes.

Los resultados del estudio muestran mejoría clínica significativa de los signos y síntomas de la neuropatía diabética en los pacientes tratados con carbamazepina, mientras que en los pacientes tratados con diclofenaco sódico se mantuvieron las alteraciones con las que iniciaron el tratamiento. Se ha reportado en varios estudios que los pacientes con tratamiento a base de carbamazepina presentaron reducción de dolor comparados con los tratados con placebo. El mecanismo de alivio del dolor no está bien establecido pero puede estar relacionado con la estabilización de las membranas neuronales, la alteración de la actividad de canales de sodio y la modulación de actividad de GABA.¹³

Además, se sabe que la hiperexcitabilidad nerviosa en las fibras de transmisión del dolor constituye la causa principal del dolor neuropático y está demostrada la actividad espontánea de neuronas aferentes primarias en el asta de la médula espinal en los pacientes con neuropatía periférica. En ambos mecanismos parece desempeñar un papel importante el glutamato. Al respecto, se ha reportado que la carbamazepina actúa alterando el paso del Na/K en las neuronas, lo cual disminuye, de esa forma, la hiperexcitabilidad nerviosa. Además, se ha propuesto que probablemente disminuye la concentración de glutamato.¹⁴

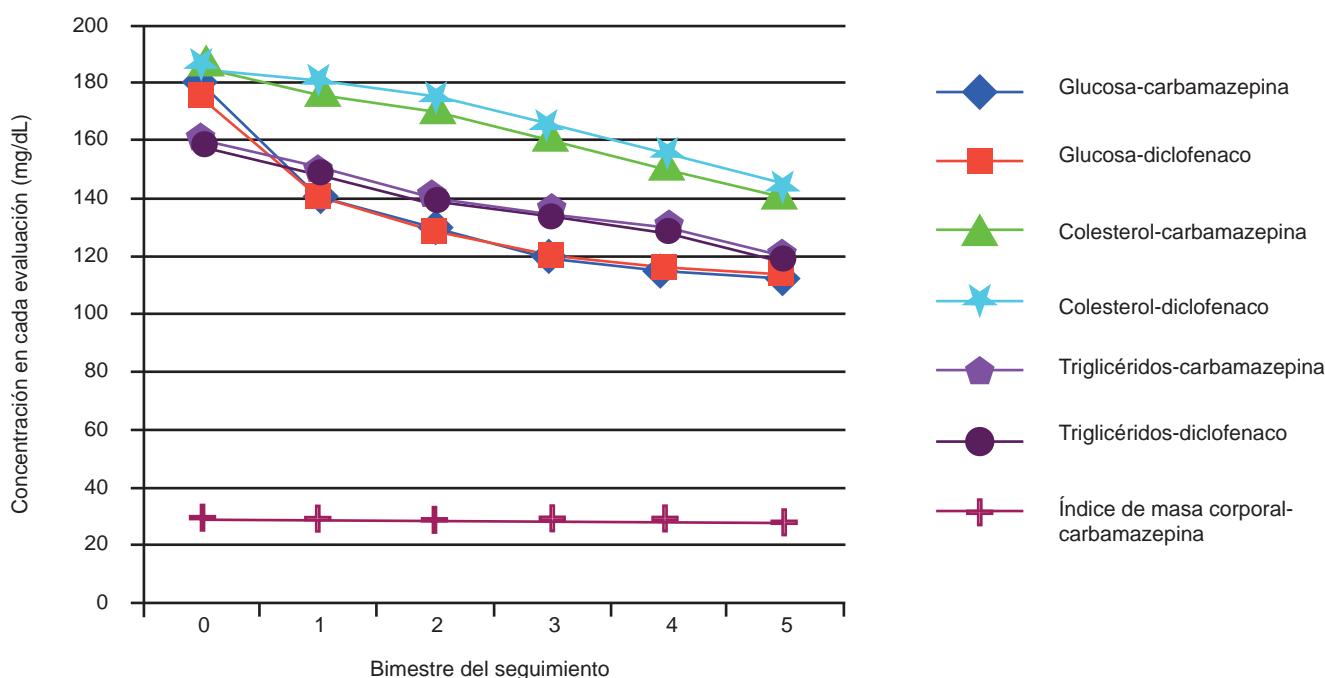


Figura 3 Determinación del perfil de lípidos y glucosa relacionados con el cambio en la neuropatía ($n = 59$)

Por otra parte, el adecuado control glucémico puede disminuir el riesgo de neuropatía asociada a la DM tipo 2. En el mismo sentido, se ha reportado que un control pobre de glucemia es un factor de riesgo para el desarrollo de neuropatía diabética. En nuestro estudio podemos observar que hubo un control adecuado de glucosa, colesterol, triglicéridos e IMC, ya que ambos grupos mantuvieron los niveles finales comparados con los iniciales; por lo tanto, no hay diferencia entre grupos en relación con el tiempo de evaluación. Estos datos nos permiten afirmar que la mejoría clínica observada en cuanto a la ND en los pacientes tratados a base de carbamazepina se debe únicamente al efecto del fármaco.^{15,16}

Se ha descrito que la ND es altamente incapacitante, ya que modifica profundamente la calidad de vida de los pacientes afectados. Por eso, el esfuerzo médico debe apuntar primariamente a la prevención de cualquiera de sus manifestaciones y cuando se confirma su presencia, deberán utilizarse de forma adecuada los distintos fármacos para el manejo de la sintomatología a fin de aliviar todo lo posible el peso de esta complicación. Es importante que los médicos de primer nivel de atención, que son el primer contacto con el paciente diabético, identifiquen la sintomatología presente por medio de la exploración neurológica durante las consultas de control, con el objetivo de proporcionar el tratamiento adecuado. Se debe tener en cuenta que al no conocer este tipo de complicación, se puede confundir la sintomatología inicial y de esta forma proporcionar un tratamiento inadecuado, el cual

no solo no disminuirá los síntomas del paciente, sino que pondrá a este en riesgo de presentar una evolución a la agudización por la falta de mejoría, lo que hará que decida abandonar el tratamiento y así continúe con el deterioro neurológico de esta patología.^{17,18}

En conclusión, podemos decir que, de acuerdo con este estudio, la carbamazepina es la mejor opción en el tratamiento de la neuropatía diabética, en comparación con el uso del diclofenaco sódico. Sin embargo, se conoce el hecho de que en muchas ocasiones este tipo de fármacos, los AINE, son recetados cuando se presenta esta complicación, por lo cual es indispensable tener especial cuidado en el diagnóstico, ya que de no ser detectada de manera oportuna, la calidad de vida del paciente puede verse notablemente mermada.

Agradecimientos

Se reconoce la valiosa participación del personal paramédico en el seguimiento de los pacientes, así como a la secretaria Teresa Reyes, por su labor editorial. Asimismo, se agradece al CONACyT por su apoyo a los autores de este trabajo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no ha sido reportado alguno que esté relacionado con este artículo.

^aEscuela de Medicina Tominaga Nakamoto, Naucalpan, Estado de México, México

^bUnidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Marcelino Hernández-Valencia

Teléfono: (55) 5627 6913

Correo electrónico: m hernandezvalencia@prodigy.net.mx

Referencias

1. Hernández-Valencia M. Repercusión de las alteraciones en los mecanismos de señalización del receptor de insulina. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44(4):383-8. Texto libre en http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com_multicategories&view=article&id=1153:repercusion-de-las-alteraciones-en-los-mecanismos-de-senalizacion-del-receptor-de-insulina&catid=427:informacion-general&Itemid=634
2. Aliss J, Cervantes M, Ibarra A, González D, González D. Prevalencia de neuropatía periférica en Diabetes Mellitus. *Acta Med G A.* 2006;4(1):13-7. Texto libre en <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2006/am061c.pdf>
3. Alvear-Galindo MG, Laurell AC. Consideraciones sobre el programa de detección de diabetes mellitus en población mexicana: el caso del Distrito Federal. *Ca Saude Publica.* 2010;26(29):299-310.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(Suppl 1):s12-s24. Texto libre en http://care.diabetesjournals.org/content/31/Supplement_1/S12.long
5. Betancourt-Sandoval J, Covarrubias-Gómez G, Guevara-López U. Mecanismos generadores y consideraciones terapéuticas futuras de la polineuropatía diabética dolorosa. *Rev Mex Anestesiol.* 2008;31(1):28-36. Texto libre en <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2008/cma081f.pdf>
6. Betancourt-Sandoval J, Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, Delgado-Carlos M, Hernández-Martínez J, Cardona-Cordero A. Respuesta al tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. *Rev Mex Anestesiol.* 2006;29(2):74-9.
7. Espín-Paredes E, Guevara-López U, Arias-Rosa JC, Pérez-Carranco ML. Factores de riesgo asociados a neuropatía diabética dolorosa. *Rev Mex Anestesiol.* 2010;33(2):69-73. Texto libre en <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2010/cma102c.pdf>
8. Suyama H, Kawamoto M, Gaus S, Yuge O. Effect of etodolac, a COX-2 inhibitor, on neuropathic pain in a rat model. *Brain Res.* 2004;1010(12):144-50.
9. Flores RJ, Aguilar RF. Recomendaciones para el manejo de la neuropatía somática dolorosa por diabetes mellitus. *Plast Rest Neurol.* 2007;6(12):27-34. Texto libre en http://www.medigraphic.com/pdfs/plasticidad/prn-2007/prn071_2e.pdf
10. Huizinga MM, Peltier A. Painful diabetic neuropathy: A management centered review. *Clin Diabetes.* 2007;25(1):2-10.
11. Fuente G. Neuropatía diabética dolorosa. *Rev Soc Arg Diabetes.* 2008;42(3):224-7. Texto libre en http://www.revistasad.org.ar/numeros/2008_42_3/neuropatia.pdf
12. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;332L7533)73-8.Epub 2005 Dec 21. Disponible en <http://www.bmjjournals.org/cont/332/7533/73?view=long&pmid=16371403>
13. Martínez-Conde Fernández A, Paredes-Fernández C, Zacarías-Castillo R. Neuropatía diabética. *Rev Hosp Gral. M Gea Glz.* 2002;5(1-2):7-23. Texto libre en <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gea/gg-2002/gg021-2b.pdf>
14. Martínez P, Bertorini TE. La neuropatía diabética. *Rev Neurol Arg.* 2004;29(2):72-84.
15. Quijano AL, Montes MJ, Retamoso I. Tratamiento del dolor neuropático. *Arch Med Intern.* 2010;32(1):17-21. Texto libre en <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v32n1/v32n1a06.pdf>
16. Sabag-Ruiz E, Álvarez-Félix A, Celis-Zepeda S, Gómez-Alcalá A. Complicaciones crónicas en la diabetes mellitus. Prevalencia en una unidad de medicina familiar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44(5):415-21. Texto libre en http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com_multicategories&view=article&id=1180:complicaciones-cronicas-en-l-diabetes-mellitus-prevalencia-en-una-unidad-de-medicina-familiar&catid=409:aportaciones-originales-&Itemid=635
17. Triana M. La hiperglicemia y sus efectos tóxicos. un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2001;2(2):131-41. Texto libre en http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol2_2_01/ang10201.pdf
18. Moore R, Wiffen P, Derry S, McQuay H. Gabapentina para el dolor neuropático crónico y la fibromialgia en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;(3). Art. No.: CD007938. doi:10.1002/14651858.CD007938. Disponible en <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPMainFrame.asp?DocumentID=CD007938&SessionID=%201668202>