

Tratamiento farmacológico de la neuropatía diabética dolorosa en el anciano

Alberto Mimenza-Alvarado,* Sara Aguilar-Navarro*

* Clínica de Geriatria. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Pharmacological treatment of diabetic neuropathy in the elderly

ABSTRACT

Diabetic neuropathy is the third most common complication of diabetes mellitus. When this neuropathy is accompanied by pain, requires a specific treatment. In the elderly patient, the pain has an enormous impact on quality of life, as it is associated with anxiety, depression and sleep disorders, leading to a direct impact on the functionality of the patient. Likewise, there are a number of changes at the central and peripheral nervous system, which contribute to the chronicity of painful processes, and eventually also affect and impact on the quality of life of elderly patients. It is fundamental before to initiating treatment, to know of all aspects related to drug pharmacokinetics and pharmacodynamics, especially those related to which are also involved in aging, because this will neuromodulator, allow you to select the best drug for each patient. This article aims to review the pathophysiological concepts related to diabetic neuropathy in the elderly and the best treatment options.

Key words. Pain. Neuropathy. Pathophysiology. Treatment. Neuromodulator.

RESUMEN

La neuropatía diabética representa la tercera complicación más frecuente de la diabetes mellitus. Cuando esta neuropatía se acompaña de dolor, requiere de un tratamiento específico. En el paciente anciano, el dolor tiene un enorme impacto en la calidad de vida, ya que se asocia a ansiedad, depresión y trastornos del dormir, lo que conlleva a una repercusión directa en la funcionalidad del paciente. Asimismo, se producen una serie de cambios a nivel del sistema nervioso periférico y central, que contribuyen a la cronicidad del proceso doloroso, y que terminan por afectar e impactar también en la calidad de vida del paciente anciano. Es fundamental, al decidir iniciar un tratamiento, conocer todos los aspectos farmacológicos relacionados con la farmacocinética y la farmacodinamia, que también están involucrados en el envejecimiento, ya que de esta manera, permitirán seleccionar el mejor fármaco para cada paciente. Esta revisión, pretende revisar conceptos fisiopatológicos relacionados con la neuropatía diabética de inicio en el anciano, así como las mejores alternativas de tratamiento.

Palabras clave. Dolor. Neuropatía. Fisiopatología. Tratamiento. Neuromodulador.

INTRODUCCIÓN

La neuropatía diabética es la forma más común de neuropatía a nivel mundial.¹ En ancianos con diabetes, la neuropatía periférica tiene un alto impacto en la calidad de vida, por su efecto deletéreo sobre la marcha y el equilibrio, función sensitivo-motora, y en las actividades de la vida diaria.² De los pacientes geriátricos no institucionalizados de 20 a 50% son víctimas de cuadros dolorosos de múltiples etiologías y más de 80% de los pacientes geriátricos institucionalizados sufre de alguna forma de dolor.³ El dolor en el anciano tiene múltiples consecuencias,

como la inhibición de la respiración, disminución de la movilidad, disminución de la funcionalidad, lo cual conlleva a la generación de eventos iatrogenos como neumonía, constipación, edema pulmonar y trombosis venosa profunda.³ El reto de proporcionar alivio a los que sufren dolor es a menudo problemático, particularmente en pacientes de edad avanzada.⁴ El objetivo de la evaluación clínica del dolor en el paciente geriátrico es similar a la de un paciente joven; sin embargo, las características propias del envejecimiento hacen que esta evaluación resulte más compleja para el clínico, como consecuencia de características particulares que pueden presentarse

en este grupo etario, como son la negación del anciano a reportar el dolor, el pensamiento de que el dolor es parte normal del envejecimiento, la presencia de deterioro sensorial y cognitivo, miedo a las consecuencias del dolor (tales como pruebas costosas y dolorosas, así como el riesgo de una hospitalización), y al desconocimiento por parte del paciente que el dolor podría llevar a pérdida de la independencia funcional.⁵

El objetivo primordial en la evaluación del dolor en el paciente geriátrico es proporcionar un manejo exitoso e integral.⁵ Es necesario tener consideraciones especiales para lograr una adecuada selección del tratamiento. Por lo que actualmente se recomienda lo siguiente:

- Determinar la presencia y causa del dolor.
- Identificar las comorbilidades que lo exacerban.
- Clasificar de manera adecuada el tipo de dolor (idealmente desde el punto de vista fisiopatológico) y tratar el tipo de dolor con el fármaco ideal, de acuerdo con la intensidad del dolor.
- Identificar las comorbilidades asociadas al dolor (ansiedad, depresión, trastornos del dormir).
- Reincorporar al paciente a su actividad física previa al episodio doloroso (debe incluir fisioterapia, apoyo psicológico).
- Evaluar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la droga a utilizar.^{3,5}

CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA DEL DOLOR

Establecida por la IASP (*The International Association for the Study of Pain*), clasifica al dolor como nociceptivo y no nociceptivo, el cual comprende al dolor neuropático e idiopático.⁶

El dolor neuropático es el dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso.^{7,8}

Neuropatía diabética

Presencia de síntomas y/o signos de disfunción de los nervios periféricos en personas con diabetes mellitus, después de haber excluido otras causas.⁹

EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética es una de las complicaciones más prevalentes de la diabetes. El 50% de los pacientes con diabetes experimentan neuropatía dia-

bética periférica sintomática, y cerca de 15% tienen síntomas severos, que amerita un tratamiento específico. Tiene una prevalencia de 25 a 50%.¹⁰

FISIOPATOLOGÍA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

El proceso fisiopatológico de la neuropatía diabética explica por sí mismo el motivo por el cual este dolor es crónico. De manera inicial, se presentan cambios a nivel del nervio periférico por efecto de la glucosa plasmática. Sin embargo, otros mecanismos, producto de las alteraciones en los niveles de glucosa, están implicados en el daño al nervio, como son la glucosilación proteica, aumento en la vía del poliol, disminución en la vía del mioinositol, disminución en el péptido C, trastornos en los ácidos grasos, disminución del factor de crecimiento similar a la insulina, aumento del diacilglicerol, entre otros, que condicionan un daño estructural y orgánico al nervio, axonopatía y desmielinización, que representan los cambios iniciales en el proceso de neuropatía y que posteriormente contribuyen a la aparición del dolor.¹¹ Sin embargo, la participación del sistema nervioso central es el mecanismo que mantiene el proceso doloroso crónico. Es la plasticidad neuronal (capacidad de la neurona de cambiar su función, perfil químico o estructura), para adaptarse a un nuevo proceso.¹²

La plasticidad neuronal consta de dos procesos: una sensibilización central y sensibilización periférica. Durante este último se presentan cambios en la fibra nerviosa y en el ganglio de la raíz dorsal, donde se llevan a cabo cambios en la configuración de los canales de sodio, calcio, potasio. Estas alteraciones condicionan una hiperfunción de estos canales, lo que incrementa la actividad de estas fibras. El proceso de sensibilización central, consecuencia de los cambios periféricos, es producto del aumento en los potenciales de acción postsinápticos de tipo excitatorio, desencadenados por la hiperfunción de los canales de sodio, potasio y principalmente de calcio del nervio periférico y el ganglio de la raíz dorsal. La hiperexcitación del canal de calcio favorece la descarga de neurotransmisores como la sustancia P, péptido relacionado con el gen de calcitonina (PRGC) y glutamato (neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso). Asimismo, el excesivo ingreso de calcio al interior de la neurona (en el ganglio de la raíz dorsal y médula espinal), favorece la fosforilación del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), donde el glutamato actúa por excelencia, favoreciendo una mayor excitación, fenómeno conocido como excitotoxicidad.¹²⁻¹⁵

Sin embargo, otros factores parecen implicarse en el desarrollo de la neuropatía diabética, ya que no todos los pacientes diabéticos desarrollan neuropatía, no todos presentan el dolor con la misma intensidad ni todos los pacientes con descontrol metabólico desarrollan neuropatía diabética. Parece que otros factores poco conocidos, y todavía algo controversiales, podrían estar involucrados, como son el genotipo APOE E3/4 y E4/4,^{16,17} mutaciones en el gen de la enzima convertidora de angiotensina¹⁸ y mutaciones en el gen de la aldolasa reductasa,¹⁹ podrían explicar por que algunos pacientes desarrollan de manera más temprana neuropatía diabética o por que algunos sufren de dolor más intenso.

Papel del envejecimiento en la fisiopatología de la neuropatía diabética

Como en otros muchos sistemas, el envejecimiento parece influenciar cambios morfológicos y funcionales en el sistema nervioso. En el sistema nervioso periférico, suele existir pérdida de fibras mielinizadas y no mielinizadas, atribuyendo la disminución en la mielina al menos en parte a una disminución en la expresión de proteínas de mielina. También suele observarse atrofia axonal.^{20,21}

La conducción nerviosa y el flujo sanguíneo endoneural se reducen con la edad, y debido a que la regeneración del nervio es menos común, esto podría contribuir a una reducción en la función del nervio periférico. Aun cuando la regeneración de las neuronas dañadas ocurre, estas fibras regeneradas tienen un menor número de sinapsis colaterales y terminales. Modelos humanos experimentales de dolor, han demostrado que en pacientes viejos, existe una disminución en la densidad de fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas, con latencias prolongadas

en los nervios periféricos sensitivos. Los pacientes viejos reportan dolor después de la activación primaria de fibras C (fibras amielínicas que transmiten exclusivamente dolor), mientras que paciente más jóvenes usan información adicional de fibras A-δ (fibras A-delta), que tienen poca mielina. Mediante CERPA (Cerebral Event-Related Potential), una forma de evaluar un estímulo por electroencefalograma, se ha podido observar una alteración con el incremento de la edad, quizá en parte por el enlentecimiento del procesamiento cognitivo del estímulo nocivo y por una disminución de la activación de la respuesta cortical.²⁰

FACTORES A CONSIDERAR PARA LA SELECCIÓN ADECUADA DEL FÁRMACO PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA EN EL ANCIANO

La farmacocinética, y los eventos adversos son los factores más importantes al momento de la selección del fármaco. Son múltiples los factores que afectan la dosificación en pacientes geriátricos, y que deben considerarse al momento de seleccionar un fármaco (Cuadro 1).³

La actividad farmacocinética, puede afectar la actividad farmacológica en el paciente geriátrico, de múltiples formas, como consecuencia de la pérdida en la relación masa grasa-masa muscular; disminución de la albúmina sérica, (para drogas ácidas); unión a glicoproteína ácida α-1, lo cual afecta los niveles séricos de la droga (para drogas básicas), reducción en la filtración glomerular y reabsorción tubular, reducción en la depuración de creatinina, reducción en la función hepática, disfunción mixta de oxidasas (CYP-450), reducción del metabolismo de primer paso, polimorfismos genéticos y diferencias de género.³

Cuadro 1. Factores que afectan la dosis de una droga en pacientes geriátricos.²

Causa	Efecto
Disminución de la función renal	Disminución de la excreción renal del compuesto original y aumento de los niveles séricos del compuesto original y metabolitos.
Disminución de la función hepática	Disminución del metabolismo, acumulación.
Disminución de proteínas séricas (especialmente albúmina)	Altos niveles de droga activa.
Disminución del cumplimiento	Objetivo terapéutico no alcanzado.
Aumento o disminución de la sensibilidad del órgano	Efectos iatrógenos.
Interacciones de múltiples drogas (CYP-450)	Disminución de: niveles séricos, área bajo la curva, intervalo de confianza, vida media de eliminación.

TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética puede tratarse de dos formas: sobre el mecanismo patogénico y sobre el componente sintomático (dolor).

Tratamiento orientado sobre el mecanismo patogénico

Comprende el uso de inhibidores de la aldolasa reductasa (epalrestat, tolrestat, fidarestat, ranirestat); los que disminuyen la producción de radicales libres de oxígeno (ácido alfa lipoico, vitamina E); los que incrementan el metabolismo de ácidos grasos esenciales (ácido gamma linolénico); los que aumentan el flujo sanguíneo al nervio (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, análogos de prostaglandinas, inhibidor de la proteína cinasa C β , péptido C); los que promueven la angiogénesis; los que promueven la regeneración del nervio (factor de crecimiento nervioso); los que disminuyen los productos finales de la

glucosilación proteica (aminoguanidina). Muchos de estos tratamientos han fallado en demostrar su beneficio, otros están en investigación y sólo unos cuantos han demostrado beneficios.¹¹

Tratamiento sintomático de la neuropatía diabética dolorosa

En general podríamos considerar que prácticamente todas las guías de tratamiento para la neuropatía diabética consideran como fármacos de primera línea a los antidepresivos tricíclicos, neuromoduladores, anestésicos tópicos y opioides. Los fármacos de primera línea son aquellos que han sido evaluados en dos o más estudios clínicos controlados aleatorizados.²³ Otras recomendaciones establecidas por la ADA (*American Diabetes Association*)²⁴ o la *European Federation of Neurology*²⁵ coinciden en los fármacos de primera línea para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa.

Una vez considerados los factores farmacocinéticos (Cuadro 2) y farmacodinámicos, debe se-

Cuadro 2. Grupo de fármacos utilizados para el tratamiento de la neuropatía diabética.^{8,16,19}

Grupo de fármacos	Nombre	Línea de tratamiento
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina.	Primera línea
Anticonvulsivos (neuromoduladores)	Gabapentina, Pregabalina.	Primera línea
Anestésico	Parche de lidocaína.	Primera línea
Opioides	Oxicodona.	Primera Línea
Otros antidepresivos	Duloxetina.	Primera línea

Fármacos como el Tramadol, es recomendado como de primera línea en algunas guías y de segunda línea en otras. Hasta que no exista más evidencia clínica, debe ser considerado de segunda línea.¹⁶

Cuadro 3. Características farmacocinéticas y eventos adversos de fármacos para el tratamiento de la neuropatía diabética.

Clase de medicamento	Medicamento	Farmacocinética	Eventos adversos importantes
Antidepresivos tricíclicos (AT's)	Nortriptilina, Amitriptilina.	Metabolismo hepático, altos niveles de metabolitos activos en el viejo.	Arritmia, bloqueo de conducción, hipotensión ortostática, retención urinaria, constipación, deterioro cognitivo; supresión con la suspensión abrupta.
Anticonvulsivos	Gabapentina, Pregabalina.	Eliminación renal, vida media prolongada con deterioro renal.	Somnolencia, vértigo, mareo, edema periférico, aumento de apetito y ganancia de peso; supresión después de la suspensión abrupta.
Opioides y drogas parecidas a opioides	Oxicodona, morfina, tramadol.	Metabolismo hepático y eliminación renal; niveles en plasma podrían ser más altos en el viejo.	Constipación, sedación, náusea/vómito, depresión respiratoria, síntomas del sistema nervioso prurito, supresión con la suspensión abrupta.
Anestésicos tópicos	Parche de lidocaína tópica.	Absorción sistémica muy pequeña.	Rash.

Cuadro 4. Interacciones específicas droga-droga y droga-, enfermedad en el tratamiento de la neuropatía diabética.

Clase de medicamento	Interacción droga-droga	Interacción droga-enfermedad
Antidepresivos tricíclicos	Antipsicóticos, anticolinérgicos, ISRS, hipnóticos y sedantes, antiarrítmicos, inhibidores de la MAO, clonidina, antirretrovirales.	Infarto al miocardio, prolongación del QT, bloqueo AV, bloqueo de, rama, íleo, hipertrofia prostática, glaucoma, convulsiones, demencia.
Anticonvulsivos	Opioides	Demencia, ataxia.
Opioides y drogas parecidas a opioides.	Anticolinérgicos, hipnóticos y sedantes, ansiolíticos, inhibidores de CYP2D6, ISRS, AT's, relajantes musculares.	Íleo, EPOC, demencia, hipertrofia prostática.
Anéstésico tópico	Antiarrítmicos clase I.	

leccionarse el tratamiento dentro de los fármacos de primera línea; considerar sus características farmacocinéticas. Asimismo, conviene conocer las principales interacciones farmacológicas de cada droga y las interacciones potenciales con patologías específicas del paciente (Cuadros 3 y 4).

FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

Neuromoduladores

- **Pregabalina:** Sin lugar a duda, los neuromoduladores representan la primera línea de tratamiento en el manejo de la neuropatía diabética dolorosa. Su indicación esta sustentada por su mecanismo de acción (a nivel de la subunidad α -2 δ del canal de calcio dependiente de voltaje), canal que esta hiperfuncionante en las neuronas excitadas en la médula espinal y en ganglio de la raíz dorsal. Con la modulación de este canal se regula la descarga de neurotransmisores que participan en la generación del dolor (glutamato, péptido relacionado con gen de calcitonina, sustancia P). Los eventos adversos más frecuentes son mareo, vértigo, somnolencia, ataxia. Con menor frecuencia produce aumento de peso, edema periférico y visión borrosa.^{3,20,21}
Dosis: 300-600mg/día.^{11,26} Consideración especial: debe ajustarse la dosis en paciente con afección renal. Debe titularse cuando la depuración de creatinina es de 60mL/min o menos. El aclaramiento renal de pregabalina es proporcional a la depuración de creatinina. Recomendación: Primera línea.²³
- **Gabapentina:** Bloqueador de canales de calcio en la subunidad α -2 δ del canal de calcio. La bio-

disponibilidad disminuye con el incremento de la dosis (rango, 60-27% con incrementos de dosis). Debe ajustarse la dosis en pacientes con depuración de creatinina de 60 mL/min o menos. Casi toda la dosis se elimina por vía renal, sin cambio como el compuesto original y tiene baja unión a proteínas de plasma. La vida media es de cinco a siete horas, pero puede prolongarse arriba de 62 h en pacientes geriátricos. Debe tenerse precaución al prescribirse en paciente geriátricos. Eventos adversos: mareo, vértigo, somnolencia, fatiga, ataxia, edema periférico, visión borrosa, astenia, aumento de peso y prolongación de QT.^{3,21,23}

Dosis: 900-3600 mg/día.^{8,26} Rara vez las dosis máximas señaladas, porque no llegan a necesitarse incluso en pacientes jóvenes²² y sobre todo por las limitaciones que pueden existir por la disminución en la función renal que se observa en pacientes geriátricos. Debe titularse cuando la depuración de creatinina es de 60 mL/min o menos. Recomendación: Primera línea.^{22,23}

- **Lamotrigina:** Es un anticonvulsivante que tiene también propiedades antidepresivas en pacientes con trastorno bipolar. Tiene dos efectos antinociceptivos: estabilización de la membrana neuronal a través de canales de sodio dependientes de voltaje e inhibición de la descarga presináptica de glutamato. Ha demostrado su beneficio en la reducción en la intensidad del dolor.
Dosis: 200-400 mg/día. Consideración especial: requiere un régimen estricto de titulación para reducir el riesgo de reacciones cutáneas serias. Aunque raro cuando lamotrigina es titulada de manera adecuada, el riesgo de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica debe considerarse al momento de contra el potencial beneficio. Recomendación: segunda línea.^{23,28}

Antidepresivos tricíclicos (AT's) y otros antidepresivos

- **Amitriptilina:** Es el AT mejor estudiado en neuropatía diabética. Es convertido a nivel hepático a su metabolito activo, nortriptilina. Es importante recordar que sus efectos adversos resultan principalmente del bloqueo de receptores colinérgicos y muscarínicos, bloqueo de receptor α -1 adrenérgico, histaminérgicos (H1/H2), y bloqueo dopaminérgico. El bloqueo de cada uno de estos receptores produce, a nivel de receptores colinérgicos/muscarínicos produce visión borrosa, xerostomía, taquicardia sinusal, constipación, retención urinaria y alteración en la memoria. El bloqueo de receptores de histamina produce sedación, vértigo, ganancia de peso, hipotensión y potenciación de los agentes depresores del SNC. El bloqueo de receptores α -1 adrenérgico se asocia con hipotensión postural y mareo. El bloqueo de receptor de dopamina se asocia con síntomas extrapiramidales, distonía, acatisia, rigidez, temblor, acinesia, síndrome neuroléptico maligno, disquinesia tardía y cambios endocrinos. Debe tenerse en cuenta su potencial posibilidad de producir hipotensión ortostática, y en pacientes que tienen alteraciones en la función del ventrículo izquierdo, puede ocurrir insuficiencia cardíaca.³

Dosis: 25-150 mg/día.¹¹ Consideración especial: ajuste en pacientes con patología hepática. Múltiples eventos adversos por su acción a distintos tipos de receptores. Debe tenerse cuidado en pacientes viejos, especialmente en aquellos con factores de riesgo cardiovascular.^{23,24} Recomendación: primera línea.²³

- **Duloxetina:** Inhibidor de la recaptura de serotonina-noradrenalina. Es un inhibidor del citocromo CYP 450 2D6, cuyos dos metabolitos activos son inductores del CYP-450. Debe tenerse cuidado en pacientes con alteración hepática, uso de alcohol, historia de glaucoma o convulsión, depuración de creatinina 30 mL/min o menos, hipertensión y trastornos de la motilidad gastrointestinal; puede relacionarse a un síndrome de supresión.^{11,25}

Dosis: 60 mg/día. Dosis de 120 mg no son mejores que 60 mg/día.^{2,23} Consideración especial: ajuste en pacientes con patología hepática y renal. Recomendación: de primera línea.²³

- **Venlafaxina:** Ha sido evaluada en estudios clínicos para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. Un estudio aleatorizado, placebo-control, utilizó venlafaxina de liberación prolongada (LP) a dos dosis (75 mg/día o 150-225

mg/día) es comparada contra placebo para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa (NDD). Los resultados demostraron que altas dosis de venlafaxina LP redujeron la intensidad del dolor contra placebo y contra 75 mg/d de venlafaxina. Otro estudio, que comparó venlafaxina contra imipramina y placebo, demostró que tanto venlafaxina ($p = 0.004$) como imipramina ($p < 0.001$) redujeron la intensidad del dolor comparado contra placebo, sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó venlafaxina e imipramina.

Dosis: 150-225mg/día. Consideración especial: a dosis de 150-225mg/día se correlaciona a eventos adversos como náusea ($> 10\%$), somnolencia ($< 10\%$), dispepsia, insomnio y sudoración ($> 10\%$) e impotencia (5-6%). Se requieren más estudios, para demostrar su beneficio, principalmente en pacientes ancianos.^{22,28} Recomendación: segunda línea.

Opioides

- **Oxicodona (liberación controlada):** Metabolizada por el CYP-450 2D6, y excretado renalmente. Oximorfona, un metabolito menor, activo de la oxicodona, es producido por metabolismo del CYP-450 y metabolizado por el CYP-450 3A4. La euforia, observada principalmente por efecto de la oxicodona, es mediada por receptor μ 2; la oxicodona también puede tener actividad agonista κ . Tiene una vida media de 3.4 a 4 h. En pacientes geriátricos, los eventos adversos más frecuentes con euforia, diaforesis, confusión, y alteraciones en la memoria. Ha sido relacionada con abuso y uso indebido. Está contraindicado en pacientes con hipercapnea e íleo paralítico. La oximorfona, ofrece una excelente opción para el paciente geriátrico. No hay eventos relacionados al CYP-450 (debido a glucoronización, conjugación) ya que tiene acción sobre receptor μ 1 con efectos eufóricos limitados.^{2,11}

Dosis: 40-80 mg/día.²³ Consideración especial: Aunque es de primera línea, debe reservarse para los casos en los que no se ha logrado una reducción en la intensidad del dolor con AT's o neuromoduladores o si el dolor es severo (escala numérica del dolor > 7). No hay evidencia de su beneficio con el uso a largo plazo. Recomendación: de primera línea.²³ Como recomendación especial, en pacientes geriátricos, debe iniciarse con dosis bajas (25 mg) cada 12 h, e ir incrementando la dosis dependiendo de la respuesta.

- **Tramadol:** Es un analgésico atípico con un mecanismo de acción binario, mediante acción central con

actividad opioide ($\mu 1$) y secundario a nivel espinal mediante inhibición de la recaptura de serotonina y norepinefrina. Ha sido bien estudiado en poblaciones geriátricas y en una amplia variedad de condiciones. Tiene una débil afinidad para receptores opioides μ (metabolito M1 se une más al receptor μ que el tramadol) en conjunto con el bloqueo en la recaptura de serotonina y norepinefrina (más afinidad para el tramadol que para el metabolito M1). El tramadol modula múltiples vías que median el dolor. Se relaciona con un muy bajo grado de depresión respiratoria respecto a los opioides. Tiene un bajo potencial de taquifilaxia y abuso y es una excelente opción para el manejo del dolor. Representa una opción para pacientes geriátricos con riesgo de eventos adversos con el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y que son renuentes a utilizar un opioide mayor. Una pequeña proporción se une a proteínas de plasma. El metabolito y el compuesto original tienen una farmacocinética lineal usando el CYP-450, 2B6, 2D6 (tramadol), y 3A4 (metabolito M1). Para pacientes sobre los 75 años de edad, la dosis es menor a 300 mg/día; para pacientes con depuración de creatinina de 30 mL/min o menos, la dosis es de 200 mg/día; en pacientes con cirrosis, la dosis es de 100 mg/día. En general, es bien tolerado, y efectivo en reducir el dolor. Las formas de liberación prolongada ofrecen un excelente perfil farmacocinético y farmacodinámico para pacientes geriátricos.

Dosis: 200-400 mg/día. Consideración especial: aunque las guías de manejo no lo consideran de primera línea, es bastante útil en casos en los que no se ha logrado una reducción en la intensidad del dolor con AT's o neuromoduladores o si el dolor es severo (escala visual análoga, EVA > 70 mm). No hay evidencia de su beneficio con el beneficio a largo plazo.³ Recomendación: Segunda línea.²⁸

Analgesicos tópicos

- **Capsaicina:** Analgésico tópico que inhibe la síntesis, transporte y descarga de sustancia P. Puede producir una sensación quemante en las primeras semanas de tratamiento (por estímulo inicial de fibras C y descarga de sustancia P).^{23,24} Recomendación: Primera línea. Parches de lidocaína al 5%: cubren las manifestaciones de alodinia. Sólo se aplica en piel intacta durante 12 a 24 h al día. Su acción es producir bloqueo sobre el canal de sodio. Con el uso apropiado, prácticamente no se observan efectos adversos en pacientes geriátricos, aunque puede ocurrir irritación local.²⁵

Otros fármacos

Aunque existe un gran número de fármacos anti-convulsivos, opioides y antidepressivos, que por su mecanismo de acción pueden ser útiles para el tratamiento de la neuropatía diabética, cuentan con evidencia limitada para establecer un nivel de recomendación. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el grupo de los opioides representan alternativas de tratamiento muy eficaces cuando los fármacos de primera línea han fracasado en el intento de reducir el dolor.

Dentro de los anticonvulsivantes que han demostrado escaso beneficio o ningún beneficio, figuran la carbamazepina, lamotrigina, fenitoína, topiramato y oxcarbazepina.

Los opioides que han demostrado escaso beneficio en el tratamiento del dolor neuropático son: meperidina, metadona, propoxifeno, codeína, hidromorfona y fentanil. Los antagonistas-antagonistas como nalbufina, pentazocina, buprenorfina y butorfanol, tienen indicaciones especiales de acuerdo con las características particulares del paciente.³

- **Otros antidepressivos:** Fármacos como el bupropión, mirtazapina, paroxetina, aún no han demostrado su beneficio, por lo cual no es posible recomendarlos como fármacos de primera línea. Su uso, al igual que los otros opioides, deberá ser individualizado.

Combinación de fármacos

A pesar de una adecuada selección del fármaco, un 30% de los pacientes no logrará una reducción en la intensidad del dolor. Ante esta situación, está indicada la combinación de fármacos. Debe establecerse una terapia racional para la combinación de estos fármacos, para disminuir al máximo la aparición de eventos adversos (Cuadro 5).²³

En México tenemos moléculas que combinan con gabapentina más complejo B (Tiamina o vitamina B1 y cianocobalamina o vitamina B12). El principio farmacológico de esta combinación, se basa en aprovechar el efecto antialodínico y antihiperálgico del complejo B, logrando, mediante una sinergia, la reducción de los eventos adversos relacionados con el uso de gabapentina. Resulta atractiva esta combinación, ya que la reducción de los eventos adversos producidos por gabapentina (somnolencia, vértigo), representa una alternativa segura y eficaz en pacientes ancianos con dolor neuropático.²⁹⁻³¹

Cuadro 5. Polifarmacia racional para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa.¹⁶

Agente de primera línea	Tratamiento de adición	Evitar
IRSN	Ligando $\alpha 2\delta$, opioides, agentes tópicos.	Otros IRSn, AT's, Tramadol.
Ligando $\alpha 2\delta$	IRSN, AT's, opioides, tramadol, agentes tópicos.	Otro ligando $\alpha 2\delta$
AT's	ligando $\alpha 2\delta$, opioides, agentes tópicos.	IRSN, tramadol
Opioides	IRSN, AT's, ligando $\alpha 2\delta$, agentes tópicos.	Otros opioides
Tramadol	ligando $\alpha 2\delta$, opioides, agentes tópicos.	IRSN, AT's
Agentes tópicos	ligando $\alpha 2\delta$, opioides, tramadol, AT's, agentes tópicos, IRSN.	Ninguno

IRSN: Inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina. Ligando $\alpha 2\delta$: Antagonista de canal de calcio. AT: antidepresivo tricíclico.

Dosis: 2 a 8 tabletas al día (tableta con 300 mg de gabapentina y 100 mg de tiamina y 0.20 mg de cianocobalamina). Consideración especial: menor aparición de eventos adversos. Faltan estudios clínicos sobre su beneficio. Aún resulta controversial el uso del complejo B en el manejo de la neuropatía diabética. Recomendación: no existe recomendación; sin embargo, utiliza un neuromodulador que es de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático.

CONCLUSIONES

La neuropatía diabética en el paciente anciano representa un reto diagnóstico y terapéutico. Es un dolor crónico por definición, que además de tener efectos sobre la funcionalidad, tiene un alto impacto en el estado de ánimo (alta prevalencia de depresión y ansiedad), y trastornos del dormir. Ante este panorama, es recomendable tratar de manera precisa el proceso doloroso, de acuerdo a la selección del fármaco ideal para cada paciente. A pesar del gran número de fármacos reportados para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, son pocos los fármacos que han demostrado evidencia de su beneficio para tratar esta patología. Esto obliga a conocer todos los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de cada una de estas drogas y sus eventos adversos, para ofrecer el mejor fármaco, individualizado, de acuerdo a las características de cada paciente.

El tratamiento de la neuropatía diabética debe ser multidisciplinario, y debe incluir al geriatra, especialista en dolor, neurólogo, rehabilitadores, familiares, para abarcar todos los aspectos de la evolución y recuperación del paciente.

REFERENCIAS

1. Harati Y. Diabetic Neuropathies: Unanswered questions. *Neurol Clin* 2007; 25: 303-17.

2. Vinik AI, Strotmeyer ES, Nakave AA, et al. Diabetic neuropathy in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008; 24: 407-35.
3. Barkin RL, Barkin SJ, Barkin DS. Pharmacotherapeutic Management of pain with a focus directed at the geriatric patient. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 1-31.
4. Katz B, Helme RD. Pain problems in old age. In: Tallis R, Fillit H, Brocklehurst JC, editors. Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology. London: Harcourt Brace; 1998.
5. Bruckental P. Assessment of pain in the elderly adult. *Clin Geriatr Med* 2008; 24: 213-36.
6. Nagda J, Bajwa ZH. In Warfieldn CA, Bajwa ZH. Principles and Practice of Pain Medicine. United States of America: McGraw-Hill; 2004.
7. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press, 1994.
8. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-5.
9. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, et al. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes care* 2004; 27: 1458-86.
10. Unger J, Cole BE. Recognition and management of diabetic neuropathy. *Prim Care Clin Office Pract* 2007; 34: 887-913.
11. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. *Diabetes care* 2008; 31(Suppl 2): S255-S261.
12. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-8.
13. Woolf CF. Central sensitization. Uncovering the relation between pain and plasticity. *Anesthesiology* 2007; 106: 864-7.
14. Mendell JR, Sahenk Z. Painful sensory neuropathy. *N Engl Med* 2003; 348: 1243-55.
15. Mimenza AJ, Muñiz JC, Estaño B. Neuropatías dolorosas: fisiopatología y tratamiento. *Rev Neurol* 2004; 39: 364-70.
16. Bedlack RS, Edelman D, Gibbs JW, et al. APOE genotype is a risk factor for neuropathy severity in diabetic patients. *Neurology* 2003; 60: 1022-4.
17. Bedlack RS, Strittmatter WJ, Morgenlander JC. Apolipoprotein E and neuromuscular disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 1561-5.
18. Stephens JW, Dhamrait SS, Acharya J, et al. A common variant in the ACE gene is associated with peripheral neuropathy in women with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 317-21.
19. Sivenius K, Niskanen L, Voutilainen-Kaumisto R, et al. Aldose reductase gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 1325-33.
20. McCleane G. Pain perception in the elderly patient. *Clin Geriatr Med* 2008; 24: 203-11.
21. Verdu E, Ceballos D, Vilches JJ. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *J Peripher Ner System* 2000; 5: 191-208.

22. Gómez-Pérez FJ, Pérez Monteverde A, Nascimiento O, Aschner P, Tagle M, Fichtner K, et al. Gabapentin for the treatment of painful diabetic neuropathy: Titration to effect is superior to a commonly used fixed dose. *BJ Diabet Vasc Dis* 2004; 4(3): 173-8.
23. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, et al. Consensus Guidelines: treatment planning and options. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: S12-S26.
24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl 1): S13-61.
25. Weiner D. Office management of chronic pain in the elderly. *Am J Med* 2007; 120: 306-15.
26. Freeman R, Durso-DeCruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy. Findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008; 31: 1448-54.
27. Backonja M, Beydoun A, Edwards R, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-6.
28. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al. Lamotrigine reduced diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001; 57: 505-9.
29. Song XS, Huang ZJ, Song XJ. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats. *Anesthesiology* 2009; 110: 387-400.
30. Reyes GG, Caram SL, Medina SR, et al. Oral administration of B vitamins increases the antiallodynic effect of gabapentin in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 2004; 47: 76-9.
31. Medina SR, Morales FG, Espinoza RJ, et al. Treatment of diabetic neuropathic pain with gabapentin alone or combined with vitamin b complex. Preliminary results. *Proc West Pharmacol Soc* 2004; 47: 109-12.

Reimpresos:

Dr. Alberto Mimenza-Alvarado

Neurólogo del Departamento de Geriátría.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga No.15, Tlalpan
Col. Sección XVI,
14080, México, D.F.
Tel.: (55) 54870900 ext. 2258 o 2257.
Correo electrónico: ajmaa@prodigy.net.mx

*Recibido el 21 de abril de 2010.
Aceptado el 20 de mayo de 2010.*