

Manejo del dolor neuropático en el paciente diabético con Tramadol vía oral comparado con la administración del mismo asociado a la Amitriptilina o Gabapentina.

Tarsicio Carlos Zepeda Vazquez *, Jorge Rafael Hernández Santos **, Sergio Tenopala Villegas ***, Rosalina Martínez Arellano *, Geo Nuñez Quezada *, Leticia Ocampo Abundes *, Juan Carlos Torres Huerta *, Víctor Velázquez Ramírez *.

* Médico anestesiólogo y residente del curso de Clínica del Dolor. ** Jefe del servicio de Clínica del Dolor y Profesor titular. *** Médico adscrito del servicio de Clínica del Dolor y Profesor Adjunto. Centro Médico Nacional "20 De Noviembre" ISSSTE. Correspondencia: Dr. Tarsicio Carlos Zepeda Vázquez Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE. Av. Félix Cuevas esq. Av. Coyoacán México, D.F.

RESUMEN	ABSTRACT
Objetivo: Evaluar la calidad analgésica del Tramadol vía Oral comparado con la administración del mismo con Amitriptilina y Gabapentina en neuropatía diabética. Material y métodos: Se realizó el estudio por 4 semanas en 30 pacientes de ambos sexos de 40 a 70 años y diagnóstico algológico de neuropatía diabética controlados con glucemia y divididos en 3 grupos. El Grupo I recibió Tramadol v.o. 200 mg/al día, incrementándose en las siguientes semanas en razón de la EVA registrada hasta un máximo de 400 mg/día. Al grupo II y III se adicionaron dosis preestablecidas de Amitriptilina (25 mg) y Gabapentina (600 mg) por día respectivamente. Se registró el EVA y los efectos colaterales. Resultados: La neuropatía diabética predominó en el sexo femenino ($p < 0.05$), el valor de EVA disminuyó en los 3 grupos, con predominio en grupos II y III en la 2ª semana. Las dosis requeridas de Tramadol en el grupo II fueron menores comparada con los otros dos grupos lo que establece una diferencia estadísticamente significativa. Los efectos indeseables como sedación, náusea y constipación, predominaron en los Grupos I y III ($p < 0.05$), mientras que la resequedad de boca en el Grupo II. Discusión: El Tramadol es un fármaco que contribuye a la analgesia en la neuropatía diabética, pero requiere de asociar neuromoduladores, para un buen control del dolor. Palabras clave: Neuropatía diabética, Tramadol, control del dolor.	Objective: To evaluate the analgesic quality of the C. Tramadol by oral administration compared with the administration of itself along with amitriptyline and gabapentine in the diabetic neuropathy. Material and Methods: A study was performed for 4 weeks in patients of both sexes from 40 to 70 years and algologic diagnose of diabetic neuropathy controlled with glucemia, and these were divided into 3 groups. These groups received Tramadol by oral administration 200 mg/day at the begining, this was incremented in the following weeks according to the EVA registered, up to a maximum of mg/day. Preestablished doses of Amitriptyline 25 mg and Gabapentine mg were added per day to the groups II and III respectively. The EVA and the side-effects were registered. Results: The diabetic neuropathy prevails in the feminine sex ($p < 0.05$), the EVA value diminished in the 3 groups, with prevalence in groups II and III in the 2th. week, not being significant at the end of the study. The requirement of Tramadol was smaller in the group II compared with the other two groups which represented a significant statiscally difference $p < 0.05$. The undersirable effects as sedation, nausea, constipations prevailed in groups I and III ($p < 0.05$), while dry mouth in group II. Discusion: Tramadol is a drug that contributes to analgesia in the diabetic neuropathy, but it requires to be associated with neuromodulators, for a good pain control. Key words: Diabetic neuropathy, Tramadol, pain control.

INTRODUCCIÓN

Debido a la prevalencia de la diabetes mellitus se estima en cuando menos 5% de la población consideramos que la diabetes mellitus es la causa más común de la neuropatía. Se estima que 7 de cada 10 diabéticos manifiestan neuropatía y que ésta produce incapacidad en uno de cada 4 pacientes. 1-5

Se acepta que la neuropatía diabética se manifiesta en 8% de los individuos con diagnóstico reciente y hasta 50% en aquéllos con más de 20 años de la enfermedad.

La neuropatía se define como una alteración de la función de los nervios periféricos que ocurren en los pacientes

diabéticos en ausencia de otras causas de neuropatía periférica. 3

Los estudios electrofisiológicos documentan que es mayor la frecuencia de alteraciones sensitivas que las anomalías en el componente motor, lo cual se interpreta como una lesión inicial desencadenante por degeneración axonal y no por desmielinización.4

Se ha visto que el control glucémico por sí solo mejora o disminuye la progresión de la neuropatía, además del suministro de fármacos antineuríticos, medidas dietéticas, reducción de peso etc. 1,2,3

Dichas medidas suelen ser suficientes para mejorar sintomatología, pero no poseen efecto antiálgico, por lo que es necesario el empleo de medicamentos como son los analgésicos simples, AINES, analgésicos opiáceos, y la asociación de fármacos, antidepresivos, antiepilépticos o bien tópicos como la capsaicina, así como en ocasiones fenotiacidas y benzodiacepinas. 3, 4

Entre los analgésicos más recientemente introducidos se dispone del clorhidrato de Tramadol, que es un analgésico de acción central agonista puro, con potencia diez veces menor a la morfina, de baja afinidad a los receptores opiáceos del sistema nervioso central.

Recientemente se ha demostrado un mecanismo adicional mediado por la inhibición en la recaptación de noradrenalina y serotonina, neurotransmisores implicados en las vías moduladoras del dolor tanto a nivel central como de la médula espinal, ue es similar a la de fármacos recomendados en esta neuropatía como amitriptilina y la gabapentina. No obstante, el clorhidrato de Tramadol no está exento de efectos indeseables, por ello se ha recurrido a la necesidad de asociarlo (Tames yCartón). 3

Desde la base de estos conocimientos, planteamos analizar al Tramadol como fármaco único, contra su asociación sinérgica con otros fármacos neuromoduladores, indicados en este síndrome por su mecanismo de acción a nivel periférico para el control del dolor.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio fue realizado en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE. En la consulta externa del servicio de clínica del dolor, previa autorización por la Comisión de Investigación y Ética del Hospital, así como de los pacientes en estudio.

Fueron estudiados treinta pacientes de ambos sexos y edades comprendidas entre los cuarenta y setenta años con diagnóstico algo lógico de neuropatía diabética por un periodo de cuatro semanas.

Fueron incluidos todos los pacientes que aceptaron formar parte del estudio, con un control periódico de glucemia, sin hipersensibilidad a los fármacos analgésicos, y sin alteraciones hepáticas renales o hematológicas.

Los pacientes fueron divididos al azar en tres grupos, cada uno de 10 pacientes. Todos los pacientes recibieron clorhidrato de Tramadol vía oral 200 mg por día en la primera semana, lo cual se fue modificando de acuerdo con la respuesta del control del dolor en los tres grupos.

Los Grupos II y III, además del Tramadol, se le iniciaron también dosis convencionales fijas de amitriptilina y gabapentina de 25 mg y 600 mg por día respectivamente durante toda la fase de estudio.

Se registró la intensidad del dolor mediante Escala Verbal Análoga (EVA) del 0 al 10, así como también de la aparición de efectos indeseables durante todo el periodo de estudio.

El análisis estadístico se realizó mediante Análisis de Varianza de 2 y 3 factores y Análisis de correlación en tablas de contingencias de 2 y 3 variables. Fue considerado significativo todo valor de $p<0.05$.

RESULTADOS

Los 30 pacientes incluidos en el estudio, mostraron características similares en cuanto a la edad. La neuropatía diabética ya que fue mayor en el sexo femenino, 63.3% y 36.7% en el sexo masculino ($p<0.05$). (**Tabla I, Figura 1 y 2**).

Tabla I. Distribución de pacientes con relación a edad y sexo						
GRUPO	EMENINO	MASCULINO	EDAD MÁX	EDAD MIN	MEDIA	DESV. STD

1 TRAMADOL	8	2	66	40	57.7	+9.0
2 TRAM + AMI	3	7	68	40	56	+10.6
3 TRAM + GABA	8	2	61	42	50.1	+6.7
Predominio de la neuropatía diabética en el sexo femenino p 0.027						

En cuanto a la evaluación en la intensidad del dolor (EVA), el comportamiento en los tres grupos fue similar, mostrando tendencia a la disminución de la calificación del EVA y por lo tanto el control del dolor sin mostrar diferencia estadísticamente significativa (**Tabla II, Figura 3**).

Tabla II. Cronología del valor de EVA durante la fase de estudio						
FASE Y GRUPO	EVA MÁXIMO	EVA MÍNIMO	MEDIA	Ji CUADRADA 2	p X	CONFIABILIDAD
SEM 1						
GPO. 1	7	4	5.5	2.8	0.2428	95%
GPO. 2	8	4	5			
GPO. 3	7	5	6			
SEM 2						
GPO. 1	6	4	4	2.36	0.3066	95%
GPO. 2	6	2.5	2.5			
GPO. 3	5	4	4			
SEM 3 Y 4						
GPO. 1	4	2	2	1.009	0.6037	95%
GPO. 2	4	2	2			
GPO. 3			4			
El control del dolor es similar en los 3 grupos al final del estudio p 0.66						

Sin embargo, se registró disminución en cuanto al valor del EVA, en la segunda semana entre los grupos de estudio, ya que la respuesta a los fármacos fue más rápida, para los Grupos II y III con predominio del primero, siendo esta diferencia estadística-mente significativa (**Figura 3**).

Las dosis requeridas durante el estudio por grupo

para el control fueron mayores en los Grupos I y III, con respecto al Grupo II, ($p < 0.05$) (**Tabla III, Figura 4**).

Tabla III. Requerimiento de clorhidrato de tramadol por grupo					
GRUPO	DOSIS MÁXIMA	DOSIS MÍNIMA	MEDIA	D.S	DOSIS TOTALES
GPO. 1	350 MGS	100MG	262.5 MG	+ - 88.9 MG	10 500 MG
GPO. 2	300 MG	150 MG	205 MG	+ - 59.7 MG	8 200 MG
GPO. 3	300 MG	200 MG	260 MG	+ - 49.6 MG	10 400 MG

Los efectos indeseables fueron:

SEDACIÓN: Al comienzo del estudio fue similar en los tres grupos en 40% sin embargo, se incrementó en los Grupos I y III a 80% (**Figura 5**).

RESEQUEDAD DE BOCA: Este efecto se presentó con predominio en el Grupo II en 40% de los pacientes durante la primera semana, que posteriormente disminuyó en las siguientes semanas de estudio (**Figura 6**).

CONSTIPACIÓN: Se presentó en los Grupos I y II en 40% y 30% respectivamente durante la segunda semana de tratamiento; en el Grupo I fue 80 de los pacientes, efecto que representó 22.5% de la población en estudio, de la cual 74% se presentó en el Grupo I y 25.9% en el Grupo II (**Figura 7**).

NÁUSEA : También se hizo presente en los tres grupos con dominancia en los Grupos I y III en 50 y 37% respectivamente, que al final del estudio representó el 51.7% (**Figura 8**).

Discusión

Con los resultados obtenidos durante el estudio, encontramos que el síndrome de la neuropatía diabética fue más frecuente en sexo femenino en 63.3% en edades comprendidas de los 50 a los 57 años, lo cual corrobora la revisión hecha por Álvarez en 1983. 1-4

El tratamiento de la neuropatía diabética actualmente es motivo de controversia; sin embargo, es importante remarcar la necesidad de un buen control de la glucemia, lo que por sí solo mejora el síntoma.

Se decidió evaluar la actividad analgésica del clorhidrato de Tramadol (analgésico opiáceo) como terapia de base en el control del dolor neuropático del paciente diabético, tomando en cuenta su actividad analgésica dual ya reportada en otras revisiones. 8-10

En nuestra casuística registramos un buen control del dolor con el fármaco solo y asociado a neuro-moduladores, no teniendo diferencia significativa entre los Grupos I y III; esto puede ser debido a que las dosis de la gabapentina se encontraban por debajo de las recomendadas por varios autores (de 600 a 1800 mg por día).11-13 La dosis de amitriptilina fue de 205 mg por día.

Otros estudios encontraron que el Tramadol se administró en mayor dosis (500 a 600 mg por día).

En nuestro estudio, a pesar de que los requerimientos diarios de los medicamentos utilizados fueron menores, los efectos colaterales se hicieron presentes en forma importante, lo que se puede explicar por el sinergismo entre ellos mismos. 9,10, 11, 15

En conclusión, consideramos que el manejo del dolor neuropático del paciente diabético es multifactorial, siendo fundamental el control periódico de sus glucemias.

Observamos que el Tramadol alcanza el mismo objetivo en el control del dolor como fármaco único que asociado a neuromoduladores. Pero que los requerimientos son mayores y por ende los efectos adversos son más frecuentes, por lo que se recomienda asociarlo a los anticonvulsivantes y antidepresivos.

REFERENCIAS

1. Frati A. Araiza. R. Neuropatía Diabética. México : Temas de Medicina Interna 1993; 4 (1): 803.
2. Frati A. Araiza. R Tratamiento Neuropatía Diabética. Gace. Med. Méx. 1998; Volumen 134 (1): 85-92.
3. Rodríguez – Carranza S. Vega Boada F, García Ramos G. Neuropatía Diabética. México. : Temas de Medicina Interna 1996: 4 (4): 765.
4. Martyn C. Hughes R. Epidemiology of Peripheral Neuropathy J. Neurosurg and Psycheiart 1997; (62):310.
5. Wright Jm Review of The Symptomatic Treatment of Diabetic Neuropathy, Pharmacotherapy 1994;14:689-97.
6. Mc Quay H, Carroll D, Jadad Ar Wiffen P Anticonvulsant Drugs for Management of Pain: A Systematic Review BMJ 1995;311:1047-52

7. Magni C .The Use of Antidepressants In The Treatment of Chronic Pain. *Drugs* 1991;42:730-748.
8. Collat L . Luthy C. Dayer. Multimodal Analgesic Effect of Tramadol. *Clin. Pharmacol Ther* 1993;53:223.
9. Radbruch L. Et al. A Risk – Benefit . Assessments of Tramadol in the Management of Pain. *Drugs Saf.* 1996 Jul. ;15(1):8-29.
10. Raffa RB Friedrich F. Opioid And Non Opioid Components Independently Contribute to the Mechanisms of Action of Tramadol, an Atypical Opioid Analgesic *J. Pharmacol Experimental Theral.* 1982 ;8:28-42.
11. M. Serrano; A. Cañas. Beneficio de la combinación Ketorolaco Tramadol en el tratamiento del Dolor Postoperatorio *Rev. Soc. Esp. Dolor* 4:317-324, 1997.
12. Tamez Pérez H. M. Rodríguez A. Uso de Gabapentina y en la neuropatía Diabética Dolorosa. *Med. Int. Méx.* 1998 Volumen 14 (6): 251-253.
13. Wetzel Ch, Connelly J.F. Use Of Gabapentin in Pain Management. *Ann Pharmacother* 1997 1;9:1082-3.
14. S, Hughes J. Singh L. Gabapentin, Isobutylgaba Represent a Novel Class of Antihyperalgesic Agent *Br. J. Pharmacol* 1997;121(8):1513-22.
15. Mitchell B Max . Md .Effects Of Desipramine , Amitriptylin and Fluoxetine on Pain in Diabetic Neuropathy *the New England, Journal of Medicine* May 7 1992 ;1250-56.