



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

Revisión bibliográfica de la eficacia del tratamiento farmacológico en la neuropatía diabética y el impacto en la mejoría de la calidad de vida

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

MÉDICO

Autora: Pullaguari Pineda, Vanessa Elizabeth

Director: Bonilla Sierra, Patricia

LOJA

2022



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2022

Aprobación del director del Trabajo de Titulación

Loja, 04 de febrero de 2021

Doctor

Víctor Hugo Vaca Merino

Director de la carrera de medicina

Ciudad.-

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado: Revisión bibliográfica de la eficacia del tratamiento farmacológico en la neuropatía diabética y el impacto en la mejoría de la calidad de vida realizado por Vanessa Elizabeth Pullaguari Pineda ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Director: Patricia Sierra Bonilla

C.I.:

Correo electrónico: pbonilla65@utpl.edu.ec

Declaración de autoría y cesión de derechos

Yo, Vanessa Elizabeth Pullaguari Pineda, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

Ser autor (a) del Trabajo de Titulación denominado: Revisión bibliográfica de la eficacia del tratamiento farmacológico en la neuropatía diabética y el impacto en la mejoría de la calidad de vida, de la carrera de Medicina, específicamente de los contenidos comprendidos en: (Marco teórico, Materiales y métodos, Resultados, Discusión y conclusiones), siendo Patricia Bonilla Sierra, director(a) del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, criterios, opiniones, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual de este trabajo. Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: "Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad", en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

.....

Autor: Vanessa Elizabeth Pullaguari Pineda

C.I.: 110465263-9

Correo electrónico: vepullaguari@utpl.edu.ec

Dedicatoria

Dedico este trabajo de investigación principalmente a Dios por permitirme realizar este trabajo de fin de titulación, el cual es un gran paso en mi vida profesional. A mis padres, Olga y Jaime, quienes han estado cada día y noche impulsándome y siendo mi motivo para seguir adelante de manera responsable en cada peldaño de la escalera al éxito académico. A mi esposo, Víctor, quien se ha convertido en mi aliado y cómplice, quien me brinda apoyo y amor en todos los momentos, buenos y malos. A mi querido hijo, Samuel, que en lugar de ser mi alumno es el maestro de vida que Dios me brindó para llenarme de ganas de seguir recorriendo este camino del conocimiento y la formación. Y a mi familia en general, quienes con cada consejo me levantaban el ánimo para seguir prosperando.

Agradecimientos

Agradezco al Creador por regalarme la vida, ser mi guía durante estos años y permitirme lograr cada objetivo que me ha propuesto. A mis padres, por ser infalibles ante toda adversidad, apoyarme e impulsarme a conseguir cada una de mis metas, por cada consejo y cada sacrificio. A mi esposo Víctor por el gran hogar que estamos formando, por su firme empeño en salir adelante juntos y por el amor que nos brinda. A mi hijo Samuel, mi pequeño profesor de vida, el gran amor de mi vida. A mi familia en general, porque me han enseñado que ser familia es estar ahí contigo, compartiendo y apoyando cada logro y fracaso, sin ellos el cumplir esta meta no se sentiría igual. Y a mis profesores, quienes con tanto cariño preparan día a día sus presentaciones con el fin de explicarnos y enseñarnos lo que nos va a servir para nuestro futuro profesional.

Tabla de contenido

Carátula.....	I
Aprobación del director del Trabajo de Titulación	II
Declaración de autoría y cesión de derechos	III
Dedicatoria.....	V
Agradecimientos.....	VI
Resumen	1
Abstract.....	2
Introducción	3
Capítulo uno	5
Marco teórico	5
1.1. Definición	5
1.3. Fisiopatología	7
1.4. Manifestaciones clínicas y diagnóstico.....	8
1.5. Tratamiento farmacológico	9
Capítulo dos	10
Materiales y métodos	10
2.1 Diseño:.....	10
2.2 Estrategia de búsqueda:.....	10
2.3 Criterios de inclusión:.....	10
2.4 Criterios de exclusión:.....	11
Capítulo tres	12
Resultados.....	12

3.1. Diagrama de flujo de resultados.....	12
3.2. Tabla de resultados obtenidos	12
3.3. Desarrollo de resultados	14
3.3.1. Tabla con los resultados de los estudios seleccionados	14
3.3.2. Descripción de los artículos seleccionados	23
Capítulo cuatro.....	39
Discusión	39
Conclusiones	43
Referencias Bibliográficas	44
Apéndice	48

Índice de tablas

Tabla 1 Tabla de resultados obtenidos en las distintas bases de datos	12
Tabla 2 Tabla de los resultados de los estudios seleccionados	14
Tabla 3 Estrategia PICO	48

Índice de figuras

Figura 1 Diagrama de flujo de resultados.....	12
--	-----------

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico más efectivo utilizado en los últimos 5 años en pacientes con neuropatía diabética y el impacto en la mejoría de la calidad de vida. **Materiales y métodos:** Búsqueda en las bases de datos como Scopus, LILACS, PubMed, y Elsevier Science Direct, se encontraron revisiones sistemáticas, análisis multivariados, ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo desde el 2015 sobre tratamientos farmacológicos más efectivos para el manejo de la neuropatía diabética y su impacto en la mejoría de la calidad de vida. En inglés y español. **Resultados:** Se analizaron 15 ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis acerca de los fármacos por vía oral, tópica e intravenosa eficaces para el manejo de neuropatía diabética, la evidencia sugiere como uso de primera línea a la pregabalina, gabapentina y la duloxetina, existe un medicamento en estudio fase III que impresiona ser una buena alternativa. **Conclusiones:** Los fármacos más eficaces para el tratamiento del manejo de la neuropatía diabética son pregabalina, gabapentina y duloxetina, sin olvidar el uso de coadyuvantes que permitirán reducir el dolor de los pacientes diabéticos.

Palabras Clave: Diabetic Neuropathies, Quality of Life, Pain Management.

Abstract

Aim: To conduct a bibliographic review of the most effective pharmacological treatment used in the last 5 years in patients with diabetic neuropathy and the impact on the improvement of quality of life. Materials and methods: Search in databases such as Scopus, LILACS, PubMed, and Elsevier Science Direct, we found systematic reviews, multivariate analyses, randomized placebo-controlled clinical trials from 2015 on more effective pharmacological treatments for the management of diabetic neuropathy and their impact on the improvement of quality of life. In English and Spanish. Results: Fifteen clinical trials, systematic reviews and meta-analyses of oral, topical and intravenous drugs effective for the management of diabetic neuropathy were analyzed. The evidence suggests pregabalin, gabapentin and duloxetine as first-line drugs; there is a drug in phase III study that seems to be a good alternative. Conclusions: The most effective drugs for the treatment of diabetic neuropathy are pregabalin, gabapentin and duloxetine, without forgetting the use of coadjuvants that will reduce the pain of diabetic patients.

Keywords: Diabetic Neuropathies, Quality of Life, Pain Management.

Introducción

Justificación:

Bendaña (2020) ha investigado que el dolor neuropático (DN), según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, International Association for the Study of Pain) es definido como “el dolor que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial”, además determina que la prevalencia del DN está entre 0,9 al 17,9%, se estima que afecta a 15 de cada 100 latinoamericanos.

Según Bendaña (2020), el dolor es un síntoma de alarma generado por un daño en alguno de los tejidos y es considerado como un mecanismo de defensa. Mientras la duración del dolor se prolongue causará un sufrimiento diario en el paciente que generará agotamiento e incluso la idea de aislamiento del individuo ya que no se sentirá entendido con su problema.

El dolor se asocia con bajas laborales, visitas constantes al médico, incluso a varios médicos, consumo de distintos medicamentos, vemos así que no solo afecta su componente físico sino también su nivel económico, social y laboral, deteriorando su calidad de vida, e (Gallegos Cobo & Moreno Martín, 2017) incluso, alterando su salud mental.

Por otro lado, la diabetes mellitus (DM) caracterizada por la hiperglucemia, es una enfermedad que ocasiona deterioro de todos los órganos y tejidos, como corazón, riñones, ojos, vasos sanguíneos, piel, etc. Entre sus consecuencias está la neuropatía diabética (ND) la cual, según Vintimilla, Vintimilla, et. al. (2020) se lo denomina como daño nervioso periférico, somático o autonómico, causado por la diabetes.

El objetivo principal para iniciar el tratamiento es determinar la causa del DN, administrarlo de manera oportuna para disminuir la probabilidad de que el dolor se cronifique y cause deterioro de la calidad de vida del paciente. Aun así, Botas Velasco et al. (2017) determina que el manejo de la ND es difícil ya que existen muchas guías de práctica clínicas que indican recomendaciones distintas, lo que podría confundir a los médicos y llevar a un mal manejo de estos pacientes. Es por ello que se necesita profundizar, conocer y actualizar

sobre los tratamientos más efectivos para el manejo de la neuropatía diabética y, además, indagar sobre el impacto que genera el tratamiento en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los tratamientos farmacológicos más efectivos para el manejo de la neuropatía diabética y cuál es el impacto en la mejoría de la calidad de vida?

Objetivo general:

Realizar una revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico más efectivo utilizado en los últimos 5 años en pacientes con neuropatía diabética y el impacto en la mejoría de la calidad de vida.

Capítulo uno

Marco teórico

1.1. Definición

La American Diabetes Association (2015) define a la diabetes mellitus como un grupo de enfermedades que se caracterizan por la hiperglucemia, defecto causado por incapacidad de producir insulina o poder usarla. Afecta 422 millones, cifra reportada en el 2014 según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020), además la prevalencia aumentó del 4,7% en 1980 al 8,5% en el 2014. También la OMS (2020) registró un incremento del 5% en la mortalidad prematura por diabetes entre el 2000 y 2016, de hecho, se estima que en el 2016 hubo 1,6 millones de muertes a causa de la diabetes en personas menores de 70 años, ubicado como la séptima causa de mortalidad en ese año.

Entre las repercusiones de la diabetes la OMS (2020) nombra que estos pacientes tienen un riesgo de dos a tres veces superior de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares, la neuropatía en pies junto a la reducción del flujo sanguíneo lo que incrementa el riesgo de úlceras en los pies e infección y, puede resultar en amputación. Otras complicaciones son la retinopatía diabética, representando el 2,6% de los casos a nivel mundial de ceguera y, también la insuficiencia renal.

La neuropatía diabética (ND) está presente en más del 10% de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus, además refiere Botas Velasco et al. (2017) que el 50% de los pacientes diabéticos presentarán ND luego de 10 años de evolución de la enfermedad. La ND es la causa principal del dolor neuropático, la cual se define como el conjunto de signos y síntomas de disfunción del sistema nervioso periférico.

Bendaña (2020) ha investigado que el dolor neuropático, según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, International Association for the Study of Pain) es definido como “el dolor que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial”. Se estima que a nivel mundial la prevalencia del dolor neuropático es entre 0,9 al 17,9%. En América Latina se estima que

afecta a 15 de cada 100 individuos. Y entre las causas más comunes tenemos al dolor lumbar, neuropatía diabética, polineuropatía secundaria a VIH, neuralgia post herpética, trauma del nervio periférico y dolor postquirúrgico con componente neuropático.

Según Bendaña (2020), el dolor es un síntoma de alarma generado por un daño en alguno de los tejidos y es considerado como un mecanismo de defensa. Mientras la duración del dolor se prolongue causará un sufrimiento diario en el paciente que generará agotamiento e incluso la idea de aislamiento del individuo ya que no se sentirá entendido con su problema.

1.2. Clasificación

Explica Botas Velasco et al. (2017) que el 75% de los cuadros de ND son debidos a polineuropatía distal simétrica o sensitivo-motora crónica (PDS). En este grupo se encuentra afectados dos tipos de fibras:

- a) Fibras gruesas: tienden a ser afectadas de manera frecuente. Son las fibras encargadas de transmitir la sensibilidad vibratoria, propioceptiva, además los reflejos osteotendinosos.
- b) Fibras finas: son aquellas que no tienen mielina y transmiten el dolor superficial, sensibilidad térmica y autonómica.

Y refiriéndonos al dolor neuropático, según Bendaña (2020) se lo puede clasificar en dos formas:

- Anatómica:

- a) Central: si la lesión es el cerebro o en la médula espinal. Representa del 1 al 12% de los pacientes que presentaron ictus y lesiones a nivel cortical.
- b) Periférica: si la lesión se encuentra en el nervio periférico, ganglio, plexo o raíz nerviosa. Es la más frecuente.

- Etiológica: isquémica, degenerativa, traumática, infecciosa, inflamatoria, metabólica, neoplásica y tóxica.

1.3. Fisiopatología

En la clasificación de las fibras gruesas y finas afectadas por la ND, Botas Velasco et al. (2017) determinan que tanto fibras sensitivas, como motoras y autonómicas se ven implicadas en esta patología. Siendo así que, al verse afectadas:

- Las fibras sensitivas el paciente presentará una alteración en cuanto a la sensibilidad térmica, vibratoria, propioceptiva y la algesia, entonces será referida la pérdida del reflejo doloroso.
- Las fibras motoras perderán su función de mantener en posición correcta a las articulaciones y mantener las presiones distribuidas. Por ello, el paciente presentará atrofia muscular, deformidad ósea y alteraciones en la marcha.
- Las fibras autonómicas se observará la alteración en la regulación del flujo sanguíneo y disminución en la sudoración, este último será responsable de la sequedad en la piel, el desarrollo de fisuras y por ende, tendencia a la presencia de lesiones en el examen físico de estos pacientes.

Como nombran Botas, Cervell, et al. (2017), un papel fundamental en la fisiopatología de la PDS es la hiperglucemia porque produce:

Un aumento de productos finales de la glucosilación avanzada que afectan al colágeno tisular, favorece la aparición de lesiones microvasculares y se comportan como proinflamatorios incrementado la permeabilidad vascular. Además, la metabolización del exceso de glucosa la convierte parcialmente en sorbitol, que aumenta el estrés oxidativo, especialmente en nervios periféricos y en retina, donde produce un aumento de la osmolaridad celular y una peroxidación de los lípidos de la membrana celular de los nervios periféricos que conduce a isquemia e hipoxia de los mismos. (Botas Velasco et al., 2017, p. 2)

1.4. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de la ND, específicamente de la PDS, Botas Velasco et al. (2017) establece que la presencia de signos y síntomas comienzan en la parte más distal de las extremidades inferiores, es decir, los pies, con una progresión hacia las partes proximales.

Para el diagnóstico no se basa en signos patognomónicos, como menciona Bendaña (2020), sino en una ardua interrogación para completar la historia clínica y un examen físico completo. Los signos y síntomas que presenta el DN se los denomina como:

- Positivos: hipersensibilidad (alodinia, hiperalgesia), parestesias, sensación quemante o eléctrica.
- Negativos: ausencia de la sensibilidad en el área afectada, acompañada de la afectación motora asociada. Que se asocian a mayor riesgo de desarrollar úlceras.

Botas Velasco et al. (2017) determina que el inicio de los síntomas es bilateral y simétrico, se presenta el déficit sensitivo *en calcetín* y una alteración en las sensaciones vibratoria, térmica y del tacto fino, además, suelen estar abolidos los reflejos aquileos y en una progresión más avanzada de la patología también desaparecen los reflejos rotulianos, se altera la propiocepción afectando a antebrazos y manos, es decir en distribución *en guante*.

Al interrogar sobre el carácter del dolor, y si se trata de DN, los pacientes determinan que es de tipo quemante, fulgurante y suelen sentir disestesias, se debe evaluar la severidad del dolor y esto se puede realizar mediante la escala visual analógica (EVA). Entre los antecedentes, Botas Velasco et al. (2017) nos indica cuestionar acerca de los hábitos tóxicos, como fumar, años de evolución de la diabetes mellitus, alcance en el grado de control glucémico, presencia de complicaciones micro y macrovasculares. También existen cuestionarios validados que nos permiten determinar la presencia o no del DN, tales son: PainDETECT, DN-4, ID Pain y Leeds, los cuales muestran una sensibilidad entre el 64 al 85% y una especificidad del 74 al 90%.

En el examen físico, Bendaña (2020) menciona que se puede realizar pruebas de sensibilidad térmica, vibración y medir la presión. Botas Velasco et al. (2017) indica que también se debe realizar una exploración neurológica completa en las extremidades, valorando algias, sensibilidad táctil, vibratoria, térmica, a la presión y los reflejos osteotendinosos.

Bendaña (2020) nombra que los estudios complementarios se basan en cuestionarios, biopsia de nervios periféricos, estudios de imágenes y electrofisiología. Se optará por ellos con el fin de determinar si el origen del dolor es nociceptivo o neuropático para luego poder descartar las causas posibles y llegar al tratamiento individualizado del paciente.

1.5. Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la causa del DN es el objetivo principal, mientras sea administrado de manera oportuna disminuirá la probabilidad de que el dolor se cronifique y cause deterioro de la calidad de vida del paciente. Como indica Botas Velasco et al. (2017), solo el 20% de los pacientes que tienen ND referirán cuadros dolorosos con difícil control.

Bendaña (2020) nombra algunas de las guías que permiten un tratamiento individualizado para el DN los cuales indican que los fármacos de primera línea utilizados hasta la fecha son pregabalina, gabapentina, antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la receptación de serotonina y noradrenalina. Mientras que Botas Velasco et al. (2017) menciona utilizar de manera inicial antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina o antiepilépticos. Nombra también que los fármacos de segunda línea son los opioides débiles y mayores, todo de acuerdo a la necesidad del cuadro clínico de dolor que presenta el paciente.

Capítulo dos

Materiales y métodos

2.1 Diseño:

Se realizó una revisión bibliográfica de los diversos tratamientos farmacológicos para el manejo de neuropatía diabética y cuál es el impacto de la calidad de vida de estos pacientes, mediante la investigación de la literatura mundial por vía electrónica de documentos mediante palabras clave. Se tomaron datos como revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de cohorte y análisis multivariados.

2.2 Estrategia de búsqueda:

Inicialmente se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos de Scopus, LILACS, PubMed, y Elsevier Science Direct buscando revisiones sistemáticas, análisis multivariados, estudios de cohorte de la literatura científica, documentos en el contexto nacional e internacional desde el 2015 hasta la actualidad sobre los tratamientos farmacológicos más efectivos para el manejo de la neuropatía diabética y su impacto en la mejoría de la calidad de vida, dicha búsqueda se la realizó tanto en inglés como en español. Mediante la ecuación de búsqueda avanzada mediante términos [Mesh]: “Diabetic Neuropathies”, “drug effects”, “drug therapy”, “Quality of Life”, “Neuropathic pain”, “diabetic”, “Chronic Pain”, “Pain Management”, “Pain Perception”, “Therapeutics”, “Diabetes Mellitus”. Se incluyó en la estrategia de búsqueda los operadores lógicos (booleanos) [AND], [OR].

2.3 Criterios de inclusión:

Los estudios incluidos fueron artículos originales que cumplieran los siguientes criterios: (1) estudios en seres humanos vivos, (2) hombre y mujeres, (3) artículos que se refieren al tratamiento farmacológico para el manejo de neuropatía diabética y su impacto en la calidad de vida (5) artículos en inglés y en español (6) artículo con texto completo (7) últimos 5 años de publicación.

Los estudios que cumplieron los criterios de inclusión fueron evaluados según el criterio editorial, originalidad del trabajo, claridad en la presentación, contenido relacionado

con los objetivos, referencias bibliográficas adecuadamente citadas, relevancia temática, calidad del análisis general del artículo y aportación al conocimiento.

2.4 Criterios de exclusión:

Los estudios que fueron excluidos en el presente trabajo fueron aquellos que no estaban dentro del período 2015 hasta la presente fecha, artículos incompletos, estudios en animales, documentación incompleta de datos y artículos no relacionados con los objetivos de la investigación.

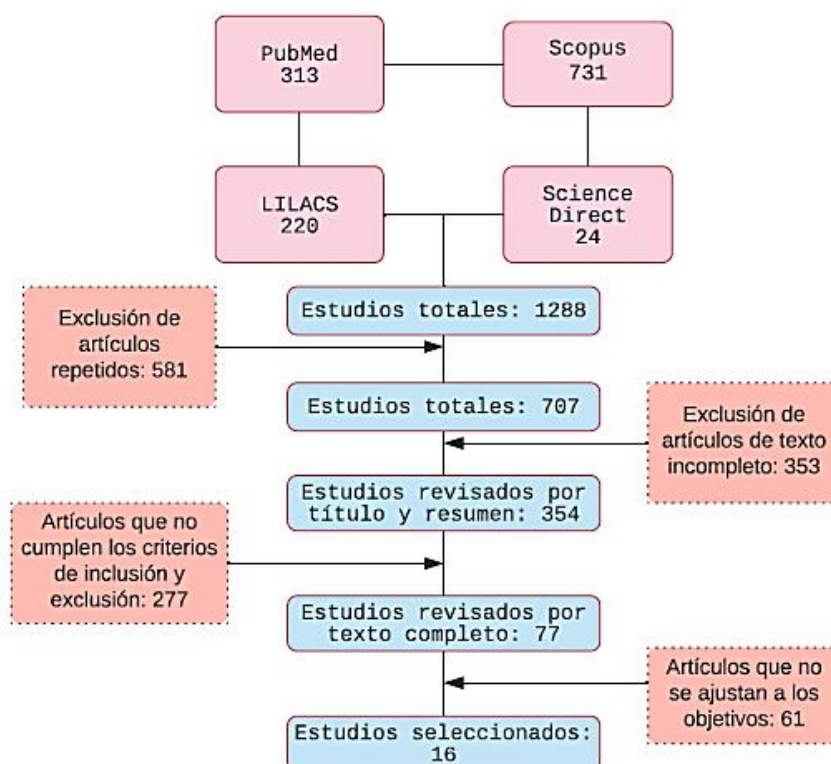
Capítulo tres

Resultados

3.1. Diagrama de flujo de resultados

Figura 1

Diagrama de flujo de resultados



3.2. Tabla de resultados obtenidos

Tabla 1

Tabla de resultados obtenidos en las distintas bases de datos

Cuadro de las búsquedas		
Bases de datos	Descriptores y operadores Booleanos	Limitadores
PubMed	"Diabetic Neuropathies/therapy" AND "drug therapy"	Publicaciones desde el 2015 hasta el presente, en humanos, de texto

	"Diabetic Neuropathies/drug therapy" OR "Diabetic Neuropathies/therapy" AND "drug effects"	completo: Ensayos clínicos, Ensayos controlado aleatorizado, metaanálisis y revisiones sistemáticas.
	"Diabetic Neuropathies/drug therapy" OR "Diabetic Neuropathies/therapy" AND "Quality of Life"	
	"Neuralgia/drug therapy" OR "Neuralgia/therapy" AND "Diabetes Mellitus" AND "drug effects"	
	"Neuralgia/drug therapy" OR "Neuralgia/therapy" AND "Diabetes Mellitus" AND "drug therapy"	
	"Diabetic Neuropathies/drug therapy" OR "Diabetic Neuropathies/therapy" AND "Therapeutics" AND "Quality of Life"	
	"Chronic Pain" AND "Diabetes Mellitus" AND "drug effects"	
	"Chronic Pain" AND "Diabetes Mellitus" AND "drug therapy"	
	"Pain Management/pharmacology" OR "Pain Management/therapy" AND "Diabetic Neuropathies/drug therapy" OR "Diabetic Neuropathies/therapy"	
	"Pain Perception/drug effects" AND "Diabetic Neuropathies/drug therapy" OR "Diabetic Neuropathies/therapy"	
Scopus	"Diabetic Neuropathies" AND "drug therapy"	Publicaciones desde el 2015 hasta el presente, en humanos, de texto completo: Artículos
	"Diabetic Neuropathies" AND "drug effects"	
	"Diabetic Neuropathies" AND "Quality of Life"	
	"Neuropathic pain" AND "Diabetes Mellitus" AND "drug effects"	
	"Neuropathic pain" AND "Diabetes Mellitus" AND "drug therapy"	
	"Diabetic Neuropathies" AND "Therapeutics" AND "Quality of Life"	

	"Chronic Pain" AND "Diabetes Mellitus" AND "drug effects"	
	"Chronic Pain" AND "Diabetes Mellitus" AND "drug therapy"	
	"Pain Management" AND "Diabetic Neuropathies" AND "drug effects"	
LILACS	"Diabetic Neuropathies" AND "drug therapy"	Publicaciones desde el 2015 hasta el presente, en inglés y español, en humanos, de texto completo: Ensayo clínico controlado y Revisiones sistemáticas
	"Diabetic Neuropathies" AND "drug effects"	
	"Diabetic Neuropathies" AND "Quality of Life"	
	"Neuropathic pain" AND "Diabetes Mellitus" AND "drug effects"	
	"Neuropathic pain" AND "Diabetes Mellitus" AND "drug therapy"	
	"Chronic Pain" AND "Diabetes Mellitus" AND "drug therapy"	
	"Pain Management" AND "Diabetic Neuropathies" AND "drug effects"	
Elsevier Science Direct	"Diabetic Neuropathies" AND "drug therapy"	Publicaciones desde el 2015 hasta el presente, en inglés y español, en humanos, de texto completo: Artículos de investigación
	"Diabetic Neuropathies" AND "Quality of Life"	
	"Diabetic Neuropathies" AND "Therapeutics" AND "Quality of Life"	
	"Neuropathic pain" AND "Diabetes Mellitus" AND "drug effects"	
	"Chronic Pain" AND "Diabetes Mellitus" AND "drug therapy"	
	"Pain Management" AND "Diabetic Neuropathies" AND "drug effects"	

3.3. Desarrollo de resultados

3.3.1. *Tabla con los resultados de los estudios seleccionados*

Tabla 2

Tabla de los resultados de los estudios seleccionados

Tabla de los resultados de los estudios seleccionados

Autor(es)	Título	País/Año	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	GR	Objetivo del estudio	Conclusiones
Aoibhinn Mc Donnell, Susie Collins, Zahid Ali, Laura Iavarone, Raulin Surujbally, Simon Kirby, Richard P. Butt	Efficacy of the Nav1.7 blocker PF-05089771 in a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical study in subjects with painful diabetic peripheral neuropathy	Estados Unidos /2018	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, placebo.	135 pacientes	B	Evaluar la eficacia y la seguridad de PF-05089771 y pregabalina (LYRICA) frente a placebo para el tratamiento de la polineuropatía diabética dolorosa.	El PF-05089771 no es eficaz ni seguro como tratamiento de la PND dolorosa.
Dwight E. Moulin, Patricia K. Morley-Forster, Zameer Pirani, Cathy Rohfritsch, RN. Larry Stitt,	Intravenous lidocaine in the management of chronic peripheral neuropathic pain: a randomized-controlled trial	Canadá /2019	Ensayo aleatorizado controlado con placebo	34 pacientes	B	Determinar si la lidocaína intravenosa proporciona un alivio significativo del dolor y una mejora general en la calidad de vida a más largo plazo (hasta cuatro semanas).	El dolor neuropático como la neuropatía diabética no puede ser tratada a largo ni a corto plazo al administrar lidocaína IV a los pacientes.
Philip Raskin, Cynthia Huffman, Lorraine Yurkewicz, Lynne Pauer, Joseph M. Scavone, Ruoyong Yang y Bruce Parsons	Pregabalin in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy Using an NSAID for Other Pain Conditions	Estados Unidos /2016	Ensayo aleatorizado controlado con placebo, doble ciego	301 pacientes	B	Evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina comparado con placebo para disminuir el dolor en pacientes con neuropatía periférica diabética	Aunque la pregabalina no demostró una reducción significativa en el cambio en las puntuaciones de dolor de la NPD, mostró una mejora significativa con respecto al

						(NPD) que utilizan un fármaco antiinflamatorio no esteroideo concomitante.	placebo en la reducción de la interferencia del sueño asociada con el dolor de NPD y sus resultados de seguridad fueron consistentes con su perfil de seguridad conocido.
Lesley M. Arnold, Bill H. McCarberg, Andrew G. Clair, Ed Whalen, Neal Thomas, Anamaria Jorga, Lynne Pauer, Richard Vissing & Peter W. Park	Dose-response of pregabalin for diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia and fibromyalgia	Estados Unidos /2017	Ensayos multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo	1438 pacientes	A	Determinar la dosis-respuesta de pregabalina para el dolor, Impresión global de cambio del paciente (PGIC), y medidas de calidad del sueño en la neuropatía periférica diabética dolorosa (pDPN), la neuralgia posherpética (NPH) y la fibromialgia (FM).	Existen beneficios de acuerdo al rango de dosis respuesta de pregabalina: 300 mg/d para pDPN, 300-600 mg/d para PHN y 300-450 mg/d para FM. Estas dosis permiten una gran eficacia, seguridad, alivio del dolor, mejoría en el estado global y calidad del sueño. Los efectos adversos más comunes son los mareos y la somnolencia, los cuales suelen ser transitorios y dependientes de la dosis.
Chee Peng Hor, Wai Yee Fung,	Efficacy of Oral Mixed	Malasia /2018	Ensayo paralelo,	300 pacientes	B	Evaluar la eficacia de los	La suplementación

<p>Hock Aun Ang, Sheau Chin Lim, Li Ying Kam, Su Way Sim, Luen Hui Lim, Wai Yee Choon, Jia Woei Wong, Alan Swee Hock Ch'ng, Kelvin Khai Meng Beh, Hong Chin Wee, Loke Meng Ong, Nurzalina Abdul Karim Khan, Syed Azhar Syed Sulaiman, Ibrahim Lutfi Shuaib, Adlina Bakar, Yusnita Yusof, Yusmawati Mohd Yusof, Fatimah Abu Bakar, Wei Shuong, Hoon Lang Teh, Normala Abdul Wahid, Suriani Saaidin, Najihah Idris, Chee Kin Yoon, Hoon Ngoh Ong, Jayasumithra T. Ganapathy, Ching Ee Loo, Michelle M. Samy, Hadzlinda Zainal, Shalini C.Sree Dharan, Bee Yen Ooi, Pei Yeing Teoh, Yi Loon Tye, Chin Aun</p>	<p>Tocotrienols in Diabetic Peripheral Neuropathy</p>		<p>doble ciego y controlado con placebo</p>			<p>tocotrienoles mixtos orales para pacientes con neuropatía periférica diabética.</p>	<p>con tocotrienoles mixtos orales, a una dosis de 400 mg/d durante 1 año, no mejoró los síntomas neuropáticos generales. Se requiere explorar mayoritariamente a los subgrupos de pacientes con dolor lancinante.</p>
--	---	--	---	--	--	--	--

Yeoh, Dy Win Low, Irene Looi & Kah Hay Yuen							
Joe Alexander Jr, Roger A. Edwards, Luigi Manca, Roberto Grugni, Gianluca Bonfanti, Birol Emir, Edward Whalen, Stephen Watt & Bruce Parsons	Dose Titration of Pregabalin in Patients with Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Simulation Based on Observational Study Patients Enriched with Data from Randomized Studies	Aleman a /2018	Ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo	2642 pacientes	A	Identificar las relaciones entre la titulación y la respuesta a la pregabalina en pacientes con neuropatía diabética dolorosa (pDPN).	Se redujo el dolor en los pacientes que padecen pDPN debido al alza de la titulación de la pregabalina. Además, si se administra una titulación adecuada se podrá disminuir el dolor en pacientes que no respondían por haber recibido la titulación inadecuada, ya que solo evaluaron factores de tolerabilidad y determinaron no aumentar la titulación de la pregabalina.
W. Joseph Herring, Joy Y. Ge, Saheeda Jackson, Christopher Assaid, Kathryn M. Connor, David Michelson	Orexin receptor antagonism in painful diabetic neuropathy: a Phase 2 trial with filorexant	Estados Unidos /2017	Ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo, doble ciego	182 pacientes	B	Evaluar si el antagonismo del receptor de orexina con filorexant proporciona alivio del dolor en pacientes con neuropatía diabética	El estudio no respalda la eficacia del antagonismo del receptor de orexina con filorexant para reducir el dolor en PDN, en un paradigma de

						dolorosa (NPD).	dosificación nocturna.
Akram Ghadiri-Anari, Zohre Mozafari, Somaye Gholami, Seyed-Ali Khodaei, Marzieh Aboutorabi-zarchi, Fariba Sepehri, Azade Nadjarzade, Masoud Rahmanian, Nasim Namiranian	Dose vitamin D supplementations improve peripheral diabetic neuropathy? A before-after clinical trial	Irán /2018	Ensayo clínico cuasi-experimental (antes - después)	60 pacientes	B	Evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la neuropatía periférica en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2).	La suplementación oral de vitamina D 3 (50.000 UI) una vez a la semana durante 12 semanas se asoció a una mejora del nivel sérico de vitamina D y a una disminución significativa de los síntomas y signos de la neuropatía diabética. Por lo tanto, el nivel de vitamina D en suero debe comprobarse en las personas con neuropatía diabética y los niveles bajos deben corregirse para reducir la gravedad de la neuropatía.
Evangelos Agathos, Anastasios Tentolouris, Ioanna Eleftheriadou, Panagiota Katsaouni, Ioannis Nemtzas,	Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy	Grecia /2018	Ensayo clínico de un estudio prospectivo e intervencionista	72 pacientes	B	Examinar el efecto de α -ácido lipoico sobre síntomas neuropáticos en pacientes con neuropatía diabética (ND).	La administración de α -ácido lipoico se asoció con una reducción de los síntomas neuropáticos y los triglicéridos y

Alexandra Petrou, Christina Papanikolaou, Nikolaos Tentolouris							una mejor calidad de vida.
Domenico Merante, Julio Rosenstock, Uma Sharma, Karen Feins, Ching Hsu and Aaron Vinik	Efficacy of Mirogabalin (DS- 5565) on Patient- Reported Pain and Sleep Interference in Patients with Diabetic Neuropathic Pain: Secondary Outcomes of a Phase II Proof-of- Concept Study	Estados Unidos /2017	Ensayo clínico sobre estudio de prueba de concepto	913 pacientes	A	Evaluar los efectos de la mirogabalina sobre el dolor informado por el paciente y la interferencia del sueño en el dolor neuropático periférico diabético (DPNP).	La mirogabalina en comparación con placebo, permite una mejoría importante en el alivio de los síntomas de la polineuropatía sensoriomotora simétrica dolorosa a partir de las 2 semanas de administración, sean en las dosis de 5 mg/día, 10 mg/día, 15 mg/día, 10 mg/12h o 15 mg/12h, además de mejorar el sueño en estos pacientes.
Kenji Sekiguchi, Nobuo Kohara, Masayuki Baba, Tetsuo Komori, Yutaka Naito, Tomihiko Imai, Jo Satoh, Yasuyuki Yamaguchi, and Tatsuto Hamatani	Aldose reductase inhibitor ranirestat significantly improves nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy: a randomized double-blind placebo-	Japón /2019	Ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo	537 pacientes	A	Evalúamos la eficacia y seguridad de ranirestat (40 mg / día) en pacientes con NPD.	Ranirestat es un medicamento bien tolerado y que permite mejorar la velocidad de conducción del nervio tibial parte motora (TMNCV) en comparación con placebo,

	controlled study in Japan						pero no alivia el dolor ocasionado por neuropatía diabética dolorosa.
P. Marchettini, S. Wilhelm, H. Petto, S. Tesfaye, T. Tölle, D. Bouhassira, R. Freynhagen, G. Cruccu, A. Lledó, E. Choy, E. Kosek, J.A. Micó, M. Späth, V. Skljarevski, A. Lenox-Smith, S. Perrot	Are there different predictors of analgesic response between antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy?	Estados Unidos /2016	Ensayo clínico de estudio multinacional , aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos	804 pacientes	A	Investigar las características demográficas y de la enfermedad basales como predictores del efecto analgésico de la duloxetina y la pregabalina sobre el dolor neuropático periférico diabético (DPNP).	El estudio demostró que no existen predictores de características particulares sobre la demografía o la enfermedad por el efecto analgésico que permita individualizar el tratamiento de la DPNP en monoterapia con duloxetina o pregabalina.
Richard W. Simpson and John H. Wlodarczyk	Transdermal Buprenorphine Relieves Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain	Australia /2016	Ensayo clínico aleatorio, doble ciego, Grupo paralelo, placebo	93 pacientes	A	Evaluar la eficacia y seguridad de la buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor neuropático periférico diabético (DPNP).	El estudio respalda el uso de los parches de buprenorfina cuando los pacientes pueden tolerarlos, sin embargo, se debe anticipar los efectos adversos más frecuentes (náuseas, vómitos y estreñimiento) y prevenirlos con

							antieméticos y laxantes.
David M. Simpson, Jessica Robinson-Papp, Joanna Van, Malcolm Stoker, Helene Jacobs, Robert J. Snijder, Diederik S. Schregardus, X Stephen K. Long, Bruno Lambourg, y Nathaniel Katz	Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	Estados Unidos /2017	Ensayo multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	369 pacientes	A	Evaluar la eficacia y seguridad del parche de capsaicina al 8% frente al parche de placebo en la neuropatía periférica diabética dolorosa (NPDP).	Se respalda el uso del parche de capsaicina al 8% para el manejo del dolor causado por neuropatía diabética, por su buena tolerancia y eficacia en comparación con placebo, además de mejorar en la calidad del sueño.
Lauren M. Mai, A. John Clark, Allan S. Gordon, Mary E. Lynch, Pat K. Morley-Forster, Howard Nathan, Catherine Smyth, Larry W. Stitt, Cory Toth, Mark A. Ware, Dwight E. Moulin	Long-Term Outcomes in the Management of Painful Diabetic Neuropathy	Canadá /2017	Estudio de cohorte observacional prospectivo	60 pacientes	B	Determinar la efectividad clínica a largo plazo del manejo de la NPD crónica en los centros terciarios del dolor.	El manejo de la neuropatía diabética crónica en los centros terciarios logra disminuir la intensidad algica y la función a largo plazo en casi un tercio de la muestra seleccionada en este estudio, el uso de anticonvulsivos y analgésico antidepresivos permiten la disminución de estos síntomas.
Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice ASC, Tölle TR,	Gabapentin for chronic	Reino Unido /2019	Revisión sistemática,	5914 participantes	A	Evaluar la eficacia analgésica y	El manejo de la neuropatía diabética se

Phillips T, Moore RA	neuropathic pain in adults (Review)		revisión de intervención			los efectos adversos de la gabapentina en el dolor neuropático crónico en adultos.	maneja eficazmente con gabapentina, ya que este reduce hasta el 50% la intensidad del dolor, permitiendo así una mejoría en la calidad del sueño, depresión, fatiga, influyendo así a la calidad de vida, la función y el trabajo
-------------------------	--	--	-----------------------------	--	--	--	--

3.3.2. Descripción de los artículos seleccionados

A continuación, se describen los artículos de acuerdo al análisis de la información más importante que cada uno contiene.

- PF-05089771 y pregabalina comparados con placebo

McDonnell, Collins, et al. (2018) crearon un ensayo clínico multicéntrico, aleatorio, doble ciego, con doble simulación, placebo; donde el objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de PF-05089771 y pregabalina frente a placebo para el tratamiento de la polineuropatía diabética (PND) dolorosa. El trabajo de investigación se contemplaba en dos etapas, en la primera se comparaba en tres grupos la eficacia del PF-05089771 (150 mg BID) frente a pregabalina y a placebo, como monoterapia para el tratamiento de PND dolorosa. De manera intermedia se analizaría el cumplimiento de los criterios de eficacia predefinidos para PF-05089771 para determinar si se continuaba a la segunda etapa. En la segunda etapa se evaluaría la eficacia de PF-05089771 con pregabalina y el otro grupo solo se administraría

pregabalina. Pero, por no haberse cumplido los criterios de la fase intermedia, el estudio no pasó a la segunda etapa.

En los resultados se analiza de manera estadística durante la fase intermedia del estudio, donde se encontró que con PF-05089771 la reducción de la puntuación media del dolor, medido cada semana, no fue significativo al ser comparada con la puntuación obtenida por el grupo de tratamiento con placebo. El efecto de PF-05089771 junto a pregabalina fue menor en comparación a placebo. Mientras que la respuesta a la pregabalina tuvo una *odds ratio* de 2,63 (IC del 90%: 1,06, 6,56); el PF-05089771 mostró apenas una *odds ratio* de 1,91 (IC del 90%: 0,78, 4,69). Estos datos permiten determinar la eficacia del tratamiento para la PND dolorosa al comparar los tres fármacos. Se demostró que PF-05089771 presentó un efecto estadísticamente significativo al ser comparado con el placebo en la semana 4 sobre el dolor ardiente (superficial), pero se concluye así que el PF-05089771 no es eficaz ni seguro como tratamiento de la PND dolorosa.

- Lidocaína IV

Moulin, Morley-Forster, et al., (2019) realizaron un ensayo aleatorizado controlado con placebo con el objetivo de determinar si la lidocaína intravenosa (IV) proporciona alivio del dolor neuropático periférico crónico y mejora la calidad de vida a más largo plazo (hasta 4 semanas). El tamaño de la muestra fue de 34 pacientes que asistían y se hacían atender en la Clínica de Dolor Neuropático del Hospital St. Joseph en London, Ontario. Incluyeron a los pacientes en edad entre 18 y 80 años, con dolor neuropático crónico de origen en nervio periférico y una duración de más de 6 meses, también se tomó en cuenta la intensidad del dolor que sea 5 o más (escala de 0 a 10) durante 3 días y, por último, el cuestionario DN4 con una puntuación de 4 o más (sobre 10).

Se administró en una relación 1:1 tanto la lidocaína como el placebo, la dosis de la lidocaína fue de 5 mg/kg (peso magro) en 250 ml de solución salina, y la dosis del placebo fue difenhidramina 50 mg también en solución salina, ambas fueron administradas durante

45 minutos. Luego de 6 semanas se administró lidocaína a los que recibieron placebo y viceversa. Para los registros, se les entregó unos diarios a los pacientes para que puedan registrar los datos luego de la infusión. En los resultados se reporta que no existe beneficio al administrar lidocaína para tratar el dolor neuropático a largo ni a corto plazo. Tampoco hay mejoramiento del estado físico, anímicamente y mucho menos en la calidad de vida en general. Se concluye que el dolor neuropático como la neuropatía diabética no puede ser tratada a largo ni a corto plazo al administrar lidocaína IV a los pacientes.

- Pregabalina comparada con placebo

Raskin, Huffman, et al., (2016) realizaron un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, con 301 participantes en total, con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina comparado con placebo, para la disminución del dolor en pacientes con neuropatía periférica diabética (NPD) que utilizan un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) concomitante. Las características de la población seleccionada fueron pacientes mayores de 18 años, con diabetes mellitus tipo 1 o 2, con Hb1AC $\leq 11\%$, tratamiento hipoglucemiante estable en los últimos 30 días, polineuropatía diabética dolorosa sensitivo-motora distal en ≥ 3 meses y uso de AINEs para control del dolor no relacionado a NPD. Se dividió en dos grupos, donde los pacientes fueron tratados en dos periodos distintos, siendo el tratamiento: pregabalina-placebo para un grupo y placebo-pregabalina para el segundo. Cada periodo tuvo una duración de 6 semanas, se aplicó en el primer grupo: pregabalina 150 mg / 8h (TID) las primeras dos semanas que podían ser reducidas a 150 mg/ 12 h o inclusive 150 mg/día, para luego quedar fijos con la dosis en las últimas 4 semanas del período. Al culminar el primer período, se aplicó una etapa de lavado que duró 14 días, donde los 3 primeros días fueron disminuyendo la pregabalina a 150 mg/ día, los 11 días posteriores se les administró placebo. Luego de ello, pasaron al segundo período, que fueron 6 semanas con placebo 150 mg TID.

Los resultados mostraron que el valor de la media de mínimos cuadrados no fue significativo ni sobre las puntuaciones medias semanales del dolor, mucho menos en el

enfoque BOCF. Solamente en la sensibilidad MMRM se encontraron diferencias significativas entre pregabalina y placebo en las semanas 2, 3 y 4, en las otras semanas no. En conclusión, aunque la pregabalina no demostró una reducción significativa en el cambio en las puntuaciones de dolor de la NPD, mostró una mejora significativa con respecto al placebo en la reducción de la interferencia del sueño asociada con el dolor de NPD y sus resultados de seguridad fueron consistentes con su perfil de seguridad conocido.

- Pregabalina dosis-respuesta

Arnold, McCarberg, et al., (2017) realizó un estudio que constaba de 14 ensayos multicéntricos aleatorizados controlados con placebo, con un total de 1438 participantes con el fin de determinar la dosis-respuesta de pregabalina para el dolor, impresión global de cambio del paciente (PGIC), y medidas de calidad del sueño en la neuropatía periférica diabética dolorosa (pDPN), la neuralgia posherpética (NPH) y la fibromialgia (FM). Se realizaron 9 ensayos desde 1998 hasta el 2006, 3 fueron en pacientes con pDPN, 3 para pacientes con NPH y 3 para pacientes con FM. La duración de los ensayos fue de 5 a 14 semanas con dosis de pregabalina o placebo desde 75 mg/día hasta 600 mg/día. Las características para la inclusión de los pacientes fueron que su edad sea 18 o más años, una puntuación media del NRS ≥ 4 , un EVA ≥ 4 , además de características particulares en cada uno de los tres grupos mencionados. Luego de estos 9 ensayos, se adicionaron 5 ensayos más para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina y, determinar eventos adversos (EA) más comunes en estos 14 ensayos en total. También tuvieron una duración de 5 a 14 semanas.

En los resultados, para los pacientes con pDPN se observó una eficacia con pregabalina del 85,4 a 94,9% y con placebo del 84,7 a 91,8%. Para los pacientes con NPH la eficacia de la pregabalina se mostró en un rango de 63,3 a 87,7%, mientras que con placebo el rango fue de 63,4 a 88,1%. Y finalmente para los pacientes con FM la eficacia con pregabalina fue de 58,4 a 82,8% y con placebo varió entre 67,9 a 74%. En los resultados acerca de la seguridad de la pregabalina, se mostró que los EA más comunes son los mareos

y la somnolencia, los cuales se presentaron con mayor intensidad luego de una semana de tratamiento y menor intensidad en cada recurrencia, ya que estos EA disminuyen semanalmente cuando el paciente se administra la misma dosis. En conclusión, existen beneficios de acuerdo al rango de dosis respuesta de pregabalina: 300 mg/d para pDPN, 300-600 mg/d para PHN y 300-450 mg/d para FM. Estas dosis permiten una gran eficacia, seguridad, alivio del dolor, mejoría en el estado global y calidad del sueño. Los efectos adversos más comunes son los mareos y la somnolencia, los cuales suelen ser transitorios y dependientes de la dosis. El aumento de peso favorecido por la administración de pregabalina que suele ocurrir luego de 6 a 8 semanas de tratamiento, promueven a controlar el peso de los pacientes.

- Tocotrienoles mixtos orales

Hor, Fung, et al., (2018) realizaron un ensayo paralelo, doble ciego y controlado con placebo con 300 pacientes para evaluar la eficacia de los tocotrienoles mixtos orales administrados en pacientes con neuropatía periférica diabética (DPN) durante 12 meses. Se incluyeron a pacientes de 20 años o más, con una puntuación total de síntomas (TSS) ≥ 3 y una puntuación de deterioro de la neuropatía (NIS) ≥ 2 . En los resultados se observó que las puntuaciones de la TSS y NIS fueron similares en ambos grupos. La adherencia media para los tocotrienoles fue del 81,7% mientras que para placebo fue del 86,1%. Se observaron efectos adversos (EA) en ambos grupos, siendo de mayor incidencia (6,7%) de infecciones en el grupo de tocotrienoles, incluso un paciente que llevaba 11 meses de administración de tocotrienoles falleció a causa de sepsis nosocomial complicada con insuficiencia renal y acidosis metabólica grave. Se concluyó que la suplementación con tocotrienoles mixtos orales, a una dosis de 400 mg/d durante 1 año, no mejoró los síntomas neuropáticos generales. Se requiere explorar a los subgrupos de pacientes con dolor lancinante.

- Pregabalina titulación-respuesta

Alexander, Edwards, et al., (2018) efectuaron nueve ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo, con 2642 pacientes con el objetivo de identificar las relaciones entre la titulación y la respuesta a la pregabalina en pacientes con neuropatía diabética dolorosa (pDPN). Se inscribieron 15 301 pacientes para recibir pregabalina, donde los médicos podían recetar 150 mg/d hasta 600 mg/d como terapia individual o de complemento. Se clasificó a los pacientes con pDPN de acuerdo a la intensidad del dolor, si era moderado (puntuación de NRS 4-6/10) o severo (puntuación de NRS 7-10/10), entonces se determinó como “muy mejorados” a los pacientes que realizaron cambio de 2 categorías con presencia de dolor severo y luego de 6 semanas dolor leve o sin dolor; el cambio a 1 categoría se estableció cuando los pacientes que presentaron dolor severo y después dolor moderado viceversa; sin cambios de categoría a aquellos que no varió su severidad del dolor, y, finalmente, aquellos que cambiaron a un dolor muy severo fueron denominados como “empeorados”. La segunda clasificación fue para encajar a los pacientes según grado de titulación de la dosis, donde se estableció 0 o 1 cambio de dosis y ≥ 2 cambios de dosis. Es así que con ambas clasificaciones se ubicó a los pacientes en 4 grupos.

En los resultados se observó que el grupo 2 (pacientes muy mejorados + 0 o 1 cambio de dosis) comprendieron el 78,5% de la muestra, seguidos por el grupo 4 (pacientes muy mejorados + ≥ 2 cambios de dosis) representando el 15,2% de la muestra. Luego de obtener estos datos se realizaría una simulación, la cual comprobó que, si los pacientes hubieran sido titulados lentamente durante 3 o 4 semanas hasta alcanzar la dosis de 300 mg/d, se habría reducido el dolor en un 50%. Se concluyó que se redujo el dolor en los pacientes que padecen pDPN debido al alza de la titulación de la pregabalina. Además, si se administra una titulación adecuada se podrá disminuir el dolor en pacientes que no respondían por haber recibido la titulación inadecuada, ya que solo evaluaron factores de tolerabilidad y determinaron no aumentar la titulación de la pregabalina.

- Orexina con filorexant

Joseph Herring, Ge, et al., (2018) investigaron y realizaron un ensayo clínico aleatorio controlado con placebo, doble ciego, con la participación de 182 pacientes, con el fin de evaluar si el antagonismo del receptor de orexina con filorexant proporciona alivio del dolor en pacientes con neuropatía diabética dolorosa (NPD), estudio que duró 7 semanas. Durante la primera semana fue la elección de los pacientes de acuerdo a su edad de 18 a 75 años, luego, fueron dos semanas de periodo de preinclusión activo, después el tratamiento con doble ciego donde se administró 10 mg de filorexant o placebo durante 2 semanas (pacientes elegidos en relación 1:1) y se estuvo a la espera de la respuesta del tratamiento durante dos semanas más. En los resultados se muestra que este ensayo proporciona evidencia Clase I acerca del filorexant como fármaco que no proporciona alivio significativo al dolor en los pacientes con PDN, comparado con placebo. Tampoco hubo diferencias significativas entre el filorexant y placebo en la interferencia del sueño nocturno. La mayoría de los pacientes informaron que no tuvieron ningún evento adverso (EA) al medicamento, solo 3 pacientes informaron EA graves como somnolencia, cefalea y fatiga. En conclusión, el estudio no respalda la eficacia del antagonismo del receptor de orexina por filorexant para reducir el dolor en PDN, en un paradigma de dosificación nocturna.

- Suplementación con Vitamina D

Ghadiri-Anari, Monzafari, et al., (2019) elaboraron un ensayo clínico cuasi-experimental (antes-después) en 60 pacientes con el objetivo de evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la neuropatía periférica en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2). Se eligieron a pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2, que sean de 30 a 65 años, con historia clínica abierta en el centro de investigación de diabetes de Yazd y con presencia de neuropatía diabética periférica. El estudio tuvo una duración de 12 semanas (3 meses) desde el inicio del tratamiento, donde los pacientes recibieron una dosis de 50 000 UI de vitamina D3 en forma de perlas orales cada semana. Antes y después de la intervención se realizó en los pacientes el test de Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). En los resultados se observan los descubrimientos significativos de la intervención clínica y de

laboratorio antes y después del suplemento de vitamina D3, entre ellos la HbA1c antes la media es de 8,13 (\pm 1,60) y después 7,69 (\pm 1,31), la 26 (OH) vitamina D3 antes la media es de 26,69 (\pm 17,26) y después 55,52 (\pm 31,94), calcio (mg/dl) antes la media fue de 8,95 (\pm 0,86) y después 9,73 (\pm 0,52), en cuanto al puntaje obtenido en el cuestionario MNSI antes del ensayo la media fue de 6,05 (\pm 1,45) y después fue de 4,63 (\pm 2,10) y el puntaje en el examen físico del MNSI antes del ensayo la media fue 4,87 (\pm 1,29) y después de 3,68 (\pm 1,45). Se concluyó que la corrección de los valores disminuidos de vitamina D mejoró los signos y síntomas de la neuropatía periférica en los pacientes con diabetes tipo 2, además de ser un medicamento seguro, económico y eficaz para la neuropatía diabética dolorosa.

- α -ácido lipoico

Agathos, Tentolouris, et al., (2018) investigaron a través de un estudio prospectivo donde intervinieron para realizar un ensayo clínico, incluyeron 72 pacientes para examinar el efecto de α -ácido lipoico sobre síntomas neuropáticos en pacientes con neuropatía diabética (ND). Se realizó en el Hospital General de Laiko, (Atenas-Grecia), donde eligieron a pacientes entre los 18 a 75 años, diagnosticados con neuropatía diabética periférica y al menos 6 meses con un dolor neuropático de carácter urente o punzante, con parestesias, calambres musculares, alodinia ubicados en los pies que, interfiera con la vida diaria o el sueño. Los pacientes recibieron una dosis de 600 mg/d de α -ácido lipoico (Nevralip Retard) por vía oral durante 40 días. No dejaron de recibir su tratamiento analgésico, hipoglucemiante u otro que los estuvieran ingiriendo, ejemplo: antihipertensivos. En los resultados se registraron reducciones significativas de los síntomas neuropáticos (ardor, parestesia y entumecimiento) al cumplir el tratamiento durante 40 días, se observaron cambios en las puntuaciones NSS, SPNSQ y DN4. Las puntuaciones medias de cada uno fueron NSS 7,9 (4-10) primer día y 5,3 (2-10) último día de tratamiento; así mismo SPNSQ mostró una media de 8,8 (3-15) el primer día y 4,4 (0-14) el día 40 de tratamiento. Por último, los valores de DN4, la media al inicio del tratamiento fue de 5,2 (0-10) y se redujo hasta 3,2 (0-9,7) el último día de tratamiento. Tomando en cuenta lo anterior, se concluye que la administración de α -ácido lipoico de 600

mg vía oral durante 40 días tiene una estrecha asociación con la disminución de los síntomas neuropáticos y los triglicéridos en ayunas y una mejor calidad de vida.

- Mirogabalina

Merante, Rosenstock, et al., (2017) realizaron un ensayo clínico con 913 pacientes con el fin de evaluar los efectos de la mirogabalina sobre el dolor informado por el paciente y la interferencia del sueño en el dolor neuropático periférico diabético (DPNP). Se eligieron pacientes a partir de los 18 años de edad, diagnosticados de diabetes tipo 1 o 2, HbA1c $\leq 10\%$ adherencia al tratamiento hipoglucemiante al menos por los últimos 30 días o más y polineuropatía sensoriomotora simétrica dolorosa ≥ 6 meses. Al examen físico se evaluó el dolor a través de escalas como EVA (escala visual analógica) ≥ 40 mm, ADSIS (puntuación media diaria de interferencia del sueño), SF-MPQ (Cuestionario de dolor de McGill de formato corto) registradas en el momento del cribado y de la aleatorización en el diario, ADPS ≥ 4 basado en la escala NRS del dolor (calificado en 11 puntos) registrados en el momento de la aleatorización. La elección de los pacientes con su tratamiento fue al azar, en relación 2:1:1:1:1:1:1, los cuales recibieron placebo, mirogabalina en dosis de 5mg/día, 10 mg/día, 15 mg/día, 10 mg/12h, 15 mg/12h o pregabalina 150 mg/12h durante 5 semanas (durante la primera semana se comenzó por pregabalina 75 mg/12h y mirogabalina 15 mg/día para luego aumentar las dosis a las antes mencionadas). Se pidió el registro del dolor al despertar y antes de tomar la medicación a través de las escalas EVA, SF-MPQ, ADPS, NRS. En los resultados se observa una mejoría en la puntuación del ADSIS desde la primera semana y al finalizar las 5 semanas se observó reducciones significativas en los grupos con mirogabalina 15 mg/día, 10 mg/12h y 15 mg/12h, en comparación con placebo. Al comparar la eficacia de mirogabalina con pregabalina se obtuvo una reducción significativa del ADSIS desde la semana 2 en cualquiera de las 5 dosis administradas. No hubo diferencias significativas entre pregabalina y placebo. La mirogabalina presentó una buena tolerabilidad, siendo los efectos adversos muy mínimos, entre los cuales fueron mareo, somnolencia y cefalea. Se concluye que la mirogabalina en comparación con placebo, permite una mejoría importante en el alivio

de los síntomas de la polineuropatía sensoriomotora simétrica dolorosa a partir de las 2 semanas de administración, sean en las dosis de 5 mg/día, 10 mg/día, 15 mg/día, 10 mg/12h o 15 mg/12h, además de mejorar el sueño en estos pacientes.

- Ranirestat

Sekiguchi, Kohara, et al., (2019) ejecutaron un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo, en 537 pacientes con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de ranirestat (40 mg / día) en pacientes con NPD. Se eligieron a los pacientes entre 20 y 75 años, diagnosticados con diabetes tipo 1 y 2, control glucémico estable y HbA1c entre 6,9 – 10,5%. El estudio tuvo 3 periodos, el primero fue de observación el cual duró 4 semanas, luego fue el de tratamiento con una duración de 52 semanas y finalmente, uno de seguimiento que duró 4 semanas. En el segundo periodo se administró placebo o ranirestat en dosis de 40 mg/día en condiciones de doble ciego. Se evaluó la velocidad de conducción del nervio tibial parte motora (TMNCV) y si hay cambios en la puntuación total de la clínica de Toronto modificada (mTCNS). También se usó la HADS (Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria) para evaluar el efecto de ranirestat sobre la depresión y los trastornos de ansiedad. En los resultados se consiguió cambios significativos en la TMNCV ya que sus puntuaciones medias iniciales mejoraron con el paso del tiempo en el tratamiento con ranirestat en comparación con placebo. La puntuación obtenida en mTCNS, la mejoría de síntomas y la prueba sensorial no tuvieron cambios importantes solo en el grupo con ranirestat, sino también en el grupo placebo, es decir, hubo mejoría en ambos grupos. Al evaluar la seguridad, se observó que existieron eventos adversos (EA) tanto en el grupo ranirestat (16,2%) como en el grupo placebo (14%). Se concluye que ranirestat es un medicamento bien tolerado y que permite mejorar la TMNCV en comparación con placebo, pero no alivia el dolor ocasionado por neuropatía diabética dolorosa.

- Duloxetina y pregabalina

Marchettini, Wilhelm, et al., (2016) elaboraron un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos con 804 pacientes con el fin de investigar las características demográficas y de la enfermedad basales como predictores del efecto analgésico de la duloxetina y la pregabalina sobre el dolor neuropático periférico diabético (DPNP). Se trató a los pacientes en dos grupos, uno con duloxetina 60 mg/día (donde fueron 401 de los pacientes) y el otro grupo con pregabalina 300 mg/día (participaron 403 pacientes) en monoterapia durante 8 semanas. Se evaluaron los subgrupos según la edad <65 y ≥65 años; el sexo, medicación previa de DPNP, dolor promedio de 24 horas de duración, duración de la diabetes ≤11 y >11, HbA1c <8% y ≥8% y, síntomas del estado de ánimo. El ensayo clínico se basó en el estudio COMBO-DN (CO combinación vs. M monoterapia, de B pregabalina y O duloxetina en la DN neuropatía diabética), en el estudio por Marchettini et al. (2016) demostraron que tanto la pregabalina como la duloxetina son fármacos eficaces para manejar la DPNP y además sugirieron la existencia de una variabilidad en los perfiles sensoriales de estos pacientes y la identificación de subgrupos de pacientes con características de dolor distintas al inicio y sus respuestas diferenciales a la duloxetina y la pregabalina indica que esta heterogeneidad en la población de pacientes debe considerarse para un enfoque de tratamiento más estratificado. Se concluye que el estudio demostró que no existen predictores de características particulares sobre la demografía o la enfermedad por el efecto analgésico que permita individualizar el tratamiento de la DPNP en monoterapia con duloxetina o pregabalina.

- Buprenorfina transdérmica

Simpson & Wlodarczyk (2016) elaboraron un ensayo clínico aleatorio controlado con placebo, doble ciego, donde participaron 93 pacientes para evaluar la eficacia y seguridad de la buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor neuropático periférico diabético (DPNP). Los criterios de inclusión fueron pacientes con diabetes tipo 1 o 2, control de su glucemia estable los últimos 3 meses y que hayan presentado síntomas de DPNP los últimos 6 meses con terapia convencional que no haya sido opioide. La intensidad del dolor era de 4/10 en la

escala numérica (NRS) y durante el estudio podían seguir tomando su tratamiento analgésico normalmente, siempre que no sean opioides débiles. El estudio tuvo tres fases, la primera donde seleccionaron a los pacientes, duró una semana, la segunda fase duró 12 semanas y se instauró el tratamiento donde recibieron aleatoriamente buprenorfina de 5 µg/día o parches placebo, la dosis máxima a la que llegaron fue de 40 µg/día, la última fase fue de tres semanas donde a ciegas se disminuyó la titulación de la buprenorfina. El paracetamol se lo utilizó como fármaco analgésico de rescate, además se pidió que se registre su uso. Se debía registrar en el diario entregado a cada paciente, antes de acostarse, la intensidad (a través del cuestionario NRS) y el alivio (de manera categórica siendo el valor mayor 5: peor dolor y el menor de 0: alivio completo) del dolor durante las 24 horas. Otros cuestionarios que se evaluaron en los pacientes fueron el Inventario de síntomas de dolor neuropático (NPSI), el cuestionario de formato corto McGill Pain (SFMPQ), escalas de interferencia del Brief Pain Inventory, encuesta de formulario corto del Medical Outcomes Study (de 36 ítems) para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y así algunas otras escalas. En los resultados se observa una media de la NRS de 5,7% en el grupo con buprenorfina y de 5,9% en el grupo placebo, se retiraron pacientes de ambos grupos, del primer grupo por los efectos adversos (náuseas y vómitos) y del segundo grupo por la falta de eficacia. El 50% de los pacientes experimentaron disminución de la intensidad del dolor en el grupo de buprenorfina, se demostró que está asociado a la disminución del dolor corporal pero no se reflejó que mejore la función física según la CVRS. La escala Participant Global Impression of Change (PGIC) se mostró significativamente mejor en el grupo de buprenorfina. En conclusión, el estudio respalda el uso de los parches de buprenorfina cuando los pacientes pueden tolerarlos, sin embargo, se debe anticipar los efectos adversos más frecuentes (náuseas, vómitos y estreñimiento) y prevenirlos con antieméticos y laxantes.

- Parche de capsaicina al 8%

En Estados Unidos se realizó un ensayo multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, el cual fue elaborado por Simpson, Robinson-Papp, et al.

(2017) quienes hicieron partícipes a 369 pacientes con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del parche de capsaicina al 8% frente al parche de placebo en la neuropatía periférica diabética dolorosa (NPDP). Los criterios de inclusión para los pacientes fueron ≥ 18 años, con diagnóstico de ND ≥ 1 año como complicación de diabetes 1 o 2, HbA1c $\leq 11\%$, tratamiento analgésico estable ≥ 4 semanas, los pacientes fueron seleccionados durante 12 semanas. Luego, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir ya sea el parche de capsaicina al 8% como el de placebo y colocárselo en los pies (zona del dolor) durante 30 minutos. Como el estudio era doble ciego se tuvieron que optar medidas para que se mantenga en esa modalidad, ya que la colocación del parche provocaba que la zona presente dolor y eritema. La forma de registrar el dolor promedio que presentaban los pacientes las últimas 24 horas eran con llamadas telefónicas diarias, además de ir a la clínica las semanas 2, 4, 8 y 12 para ser evaluados. Para evaluar la eficacia y seguridad de la capsaicina se utilizó la escala numérica de la evaluación de dolor (NPRS), la pregunta 5 del Inventario breve de dolor (BPI) y BPI asociado a neuropatía diabética (BPI-DN). En el inventario máximo de síntomas de dolor neuropático (NPSI) se realizaron análisis de subgrupos específicos, donde se crearon 5 dimensiones, desde dolor evocado hasta dolor ardiente superficial espontáneo. Se realizaron varias acciones para evaluar la seguridad del parche de capsaicina al 8%, una de ellas era revisar el área antes de poner el parche y de 15 a 60 minutos después de retirarlo. En los resultados se observa que los pacientes ingirieron analgésicos, el 76,3% del grupo de capsaicina al 8% y el 71,6% en el grupo placebo. Se observan puntajes promedio de la reducción del dolor en los grupos en distintos tiempos y la reducción del dolor tiene diferencias significativas entre ambos grupos. Adicionalmente, en el análisis de respuesta Simpson, et al. (2017) demostraron porcentajes de la puntuación promedio del dolor, en el que al inicio del tratamiento hasta las semanas 2 a la 8 el grupo de capsaicina 8% respondieron un 39,8% mientras que el grupo placebo lo hizo en un 32,8%. También, entre las semanas 2 a la 12 se obtuvo en el primer grupo que respondieron un 40,9% y el segundo grupo un 31,7%. En cuanto a los puntajes de las escalas, el grupo de capsaicina al 8% mostró una mayor reducción porcentual media de NPRS y del BPI-DN. En referencia a los efectos adversos (EA)

cabe recalcar que, si se muestran valores mayores en el grupo de capsaicina al 8% relacionados a con EA un 34,9%, mientras que el grupo placebo tuvo un 12,6%, la mayoría presentó EA leves a moderados. En conclusión, se respalda el uso del parche de capsaicina al 8% para el manejo del dolor causado por neuropatía diabética, por su buena tolerancia y eficacia en comparación con placebo, además de mejorar en la calidad del sueño.

- Manejo a largo plazo de la ND crónica

Mai, Clark, et al. (2017) realizaron un estudio de cohorte observacional prospectivo para determinar la efectividad clínica a largo plazo del manejo de la NPD crónica en los centros terciarios del dolor, haciendo partícipes a 60 pacientes durante 12 meses. Se tomó la información de la base de datos canadiense del dolor neuropático (DN), una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2, para el diagnóstico de neuropatía diabética (ND) se tomaron en cuenta signos clínicos y el cuestionario Douleur Neuropathique en 4 Questions. Se midió el resultado primario a través de dos ítems, el primero se refiere a la reducción de $\geq 30\%$ de la intensidad del dolor y la segunda habla acerca de la disminución de 1 punto en la Escala de Interferencia del Dolor del Inventario Breve de Dolor (BPI); estas medidas se llevaron a cabo al inicio y a los 12 meses del estudio. Mientras que las medidas secundarias se relacionaron con índices o escalas que medían el impacto de la función, estado de ánimo, calidad de vida, catastrofismo y satisfacción del paciente. En los resultados se recogió los antecedentes de los medicamentos analgésicos y al analizar estadísticamente se observó que los más comunes fueron los anticonvulsivos que representan el 53,3% y en segundo lugar se encuentran los opioides con 48,3% y en tercer lugar los AINES con 43,3%; solo el 8,5% utilizó cannabinoides. En los resultados primarios se presentaron los siguientes valores: reducción de $\geq 30\%$ de la intensidad del dolor fue representado por el 37,2% (16 de los 43 pacientes que, si terminaron el estudio, los otros 17 lo abandonaron); acerca de la disminución de 1 punto en la BPI se mostró que fue el 51,2% y ambos ítems se logró en el 30,2% de los pacientes. Se reflejó que los pacientes utilizaban varios medicamentos, entre ellos, el 55,3% utilizaron 2 de los fármacos principales: anticonvulsivos, opioides y analgésicos

antidepresivos, mientras que el 25,5% utilizaron los tres fármacos conjuntamente; aún así, no se mostró diferencias en la respuesta de ambos grupos. Otras formas de tratamientos fueron fisioterapia, acupuntura o ambas en el 10,6% de la muestra. Las medidas secundarias no presentaron los resultados previstos. En conclusión, el manejo de la neuropatía diabética crónica en los centros terciarios logra disminuir la intensidad álgica y la función a largo plazo en casi un tercio de la muestra seleccionada en este estudio, el uso de anticonvulsivos y analgésico antidepresivos permiten la disminución de estos síntomas.

- Gabapentina

Wiffen, Derry, et al. (2019) realizaron una revisión sistemática de la intervención con 5914 pacientes para evaluar la eficacia analgésica y los efectos adversos de la gabapentina en el dolor neuropático crónico en adultos. Se buscó en las bases científicas MEDLINE, Embase, CENTRAL donde se incluyeron ensayos controlados aleatorizados, desde el 2014 hasta el 2017, doble ciego, en promedio de 4 a 12 semanas de duración de tratamiento con gabapentina (cualquier vía de administración) comparado con placebo u otra terapia que alivie el dolor neuropático y que los pacientes lleven a cabo el registro del dolor. Los artículos elegidos fueron aquellos que examinaban alivio del dolor en el 30 hasta el 50% en comparación al promedio obtenido al comienzo y mejoría en la escala de Impresión Global del Cambio del Paciente (PGIC), mediante GRADE se evaluó la calidad de las pruebas y crearon tablas que contenían el “resumen de los resultados”. En los resultados del beneficio sustancial se observa que dentro de su estudio incluyeron a 6 ensayos donde demuestran que la gabapentina disminuye al menos en un 50% la intensidad el dolor, reflejando un porcentaje de 38% frente a placebo. El 24% de los pacientes tratados con gabapentina mostraron mejoría del valor promedio de PGIC demostrado en 2 estudios. Por otro lado, también se muestra que dentro del beneficio moderado, el 54% de pacientes tratados con gabapentina disminuyeron al menos en un 30% la intensidad el dolor, según 2 estudios. Y el 50% de los pacientes tratados con gabapentina mostraron mejoría del valor promedio de PGIC demostrado en 5 estudios. Wiffen, et al., (2019) determinaron que la gabapentina es

eficaz para el manejo del dolor neuropático, la dosis estudiada en la mayoría de ensayos fue entre 1800 a 3600 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia, mareos, edema periférico y trastornos de la marcha. Se concluye que el manejo de la neuropatía diabética se maneja eficazmente con gabapentina, ya que este reduce hasta el 50% la intensidad del dolor, permitiendo así una mejoría en la calidad del sueño, depresión, fatiga, influyendo así a la calidad de vida, la función y el trabajo.

Capítulo cuatro

Discusión

En la presente revisión bibliográfica se pudo determinar varios fármacos tanto orales, como por vía transdérmica y parches que son efectivos para el manejo de la neuropatía diabética y al aliviar la sintomatología de esta patología se muestra una gran mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Mai, et al. (2017) en su estudio demuestra buena respuesta varias familias de fármacos analgésicos, entre ellos anticonvulsivos, analgésicos antidepresivos, AINES y opioides, solo una pequeña porción de pacientes utilizó cannabinoides. De los fármacos por vía oral revisados los más eficaces son la pregabalina, gabapentina y la duloxetina, también se nombra a la mirogabalina, aunque aún no está aprobado su uso. Merante et al. (2017) en su estudio determinaron que la mirogabalina permite una mejoría y alivio de los síntomas ocasionados por la ND además de mejorar el sueño en estos pacientes, en tan solo dos semanas de administración y en cualquiera de sus dosis de 5 mg/día, 10 mg/día, 15 mg/día, 10 mg/12h o 15 mg/12h, incluso fue comparado con la pregabalina teniendo buena tolerabilidad, tuvo efectos adversos muy mínimos como mareo, somnolencia y cefalea, sin embargo aún no se ha brindado los permisos para el uso de este fármaco.

En cuanto a la pregabalina, Raskin et al. (2016) comparada con placebo en pacientes que usaban AINEs para su ND, determinaron que el disminuir la dosis de 150 mg/8h a 150 mg/12h y a 150 mg/día no redujeron las puntuaciones de dolor de la ND, pero, Arnold et al. (2017) en su estudio demuestra que la dosis-respuesta de pregabalina para pacientes con ND es de 300 mg/día, con una eficacia del 85,4 a 94,9% en alivio del dolor, permitiendo así, mejoría del estado global y calidad del sueño. Además, Alexander et al. (2018) determinaron que el dolor ocasionado por la ND fue reducido debido al alza de la titulación de la pregabalina. Incluso comprobaron en sus resultados que, si los pacientes hubieran sido titulados lentamente durante 3 o 4 semanas hasta alcanzar la dosis de 300 mg/d, se habría reducido el dolor en un 50%. Es así que por medio de estos ensayos clínicos se determina la

eficacia de la pregabalina en dosis altas como 300 mg/día para el alivio de los síntomas de la ND, y se sugiere individualizar el tratamiento ya que pueden requerir aumento de dosis.

Por otro lado, McDonnell et al. (2018) al comparar la eficacia de la pregabalina y placebo con PF-05089771, el cual es un bloqueador del canal de sodio Nav1.7 selectivo y restringido periféricamente. Demostró que PF-05089771 generó un efecto importante sobre el dolor ardiente (superficial) al compararlo con placebo, sin embargo, no es seguro ni eficaz como tratamiento para la polineuropatía diabética dolorosa.

Marchettini et al. (2016) también comparó la pregabalina con la duloxetina, pero con el fin de investigar la existencia de características demográficas y de la enfermedad que sirvan como predictores del efecto analgésico de ambos fármacos. Encontrando respuestas diferenciales a la duloxetina de 60 mg/día y la pregabalina de 300 mg/día porque algunos pacientes (no la mayoría) presentaron una variabilidad en los perfiles sensoriales y características del dolor distintas al comienzo del tratamiento. Concluyeron que no hay características demográficas particulares o específicas que determinen un mayor efecto tanto de la duloxetina como de la pregabalina, más bien se sugiere individualizar el tratamiento para la ND en monoterapia con alguno de estos fármacos nombrados.

La gabapentina se ha utilizado en varios estudios con el fin de manejar el dolor ocasionado por la neuropatía diabética, Wiffen, et al. (2019) demuestran que la gabapentina presenta los beneficios sustancial y moderado, donde este fármaco disminuye al menos el 30 y 50% la intensidad del dolor y también muestra una mejoría en los valores promedio de PGIC. Como todo fármaco presenta algunos efectos adversos, pero se concluye que la gabapentina permite aliviar la intensidad del dolor de la neuropatía diabética además de mejorar la calidad de vida y del sueño, de la función, trabajo y depresión.

Entre los tratamientos por vía transdérmica se nombra a la buprenorfina, (R. W. Simpson & Wlodarczyk, 2016) demostraron que la buprenorfina transdérmica disminuyó la intensidad del dolor en el 50% de los pacientes, aunque no mejoró la función física evaluada

a través de CVRS. También se obtuvo que la PGIC tuvo una mejoría significativa en los pacientes con buprenorfina y fue bien tolerado presentando efectos adversos leves y prevenibles.

Simpson et al. (2017) encontraron que los parches de capsaicina al 8% reducen la puntuación del dolor en comparación con placebo, aunque aún así el 76,3% de este grupo utilizó analgésicos. El estudio respalda el uso del parche de capsaicina al 8% que permite el alivio del dolor neuropático ocasionado por diabetes, además tiene una buena tolerancia y eficacia y, mejora la calidad del sueño.

Como tratamiento Agathos et al. (2018) examinaron el efecto de α -ácido lipoico de 600 mg/día por vía oral durante 40 para aliviar los síntomas neuropáticos en pacientes con ND. En los resultados se muestra que las puntuaciones de DN4 al inicio del tratamiento fue 5,2 y al final fue de 3,2. A pesar de los resultados favorables si es necesario recalcar la necesidad de realizar estudios con una muestra mayor.

Adicionalmente, Ghadiri-Anari et al. (2019) encontraron en su estudio que la suplementación oral de vitamina D3 (50 000 UI) administrado una vez a la semana durante 12 semanas pudo aumentar el nivel sérico de vitamina D que a su vez, permitiría disminuir los síntomas y signos de la ND. Este estudio también debería repetirse a gran escala para poder corroborar estos hallazgos.

Finalmente, se encontraron estudios con baja o nula eficacia para tratar la ND y deben nombrarse con el fin de que no sean utilizados. Sekiguchi et al. (2019) establecieron que el efecto de ranirestat de 40 mg/día en los pacientes con ND no alivia su sintomatología, sin embargo, permite mejorar la TMNCV y es un medicamento bien tolerado. Moulin et al. (2019) explican en su estudio que el uso a corto o largo plazo de lidocaína IV disuelta en 250 ml de solución salina en comparación con placebo (difenhidramina de 50 mg) no alivia ningún síntoma de los ocasionados por ND, tampoco se muestra mejoramiento del estado físico, anímicamente y mucho menos en la calidad de vida en general. Joseph Herring et al. (2018)

evaluaron si el antagonismo del receptor de orexina con filorexant proporciona alivio del dolor en pacientes con neuropatía diabética dolorosa, pero se observó que la investigación realizada no respalda la eficacia del antagonismo del receptor de orexina por filorexant para reducir el dolor en PDN. Hor et al. (2018) estudiaron la suplementación de con tocotrienoles mixtos orales, a una dosis de 400 mg/d durante 1 año, pero a pesar del tiempo utilizado para la investigación se observó que los síntomas neuropáticos generales no mejoraron.

Conclusiones

Existe una amplia variación de la presentación de los fármacos eficaces que permiten alivio para el dolor de la ND, ya sea por vía oral, intravenosa, transdérmica o en parches. Los principales medicamentos por vía oral son la pregabalina, la gabapentina y la duloxetina.

En cuanto a la mirogabalina, es un fármaco aún en fase de experimentación que pareciera ser eficaz pero aún se encuentra en fase de experimentación, estos han demostrado el alivio del dolor por la neuropatía diabética y mejoría en la calidad de vida; existe poca evidencia por la calidad de los estudios que se refieren a los suplementos como α -ácido lipoico y vitamina D3.

Hay fármacos no eficaces para el tratamiento de la neuropatía diabética como el uso de la lidocaína IV, ranirestat, orexina con filorexant o los suplementos con tocotrienoles mixtos orales, revisados en esta revisión bibliográfica.

El alivio de la sintomatología de la ND como dolor urente o punzante, parestesias y calambres musculares permite que el paciente se desenvuelva mejor con sus actividades diarias, incluso la reducción del dolor nocturno permite el descanso por más horas lo que mejora la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus.

Referencias

- Agathos, E., Tentolouris, A., Eleftheriadou, I., Katsaouni, P., Nemtzas, I., Petrou, A., Papanikolaou, C., & Tentolouris, N. (2018). Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *Journal of International Medical Research*, 46(5), 1779–1790. <https://doi.org/10.1177/0300060518756540>
- Alexander, J., Edwards, R. A., Manca, L., Grugni, R., Bonfanti, G., Emir, B., Whalen, E., Watt, S., & Parsons, B. (2018). Dose Titration of Pregabalin in Patients with Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Simulation Based on Observational Study Patients Enriched with Data from Randomized Studies. *Advances in Therapy*, 35(3), 382–394. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0664-6>
- American Diabetes Association. (2015). Síntomas de la diabetes. *American Diabetes Association*®. 2015. <https://bit.ly/3FwjO7y> Recuperado el 13 de diciembre del 2020
- Arnold, L. M., McCarberg, B. H., Clair, A. G., Whalen, E., Thomas, N., Jorga, A., Pauer, L., Vissing, R., & Park, P. W. (2017). Dose–response of pregabalin for diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and fibromyalgia. *Postgraduate Medicine*, 129(8), 921–933. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1384691>
- Bendaña, J. E. (2020). Dolor neuropático: actualización en definiciones y su tratamiento farmacológico. *Rev Med Hondur*, 88, 48–51. <https://bit.ly/3FunsPj> Recuperado el 28 de enero del 2021
- Botas Velasco, M., Cervell Rodríguez, D., Rodríguez Montalbán, A. I., Vicente Jiménez, S., & Fernández de Valderrama Martínez, I. (2017). An update on the diagnosis, treatment and prevention of diabetic peripheral neuropathy. *Angiología*, 69(3), 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.angio.2016.06.005>
- Derry, S., Bell, R. F., Straube, S., Wiffen, P. J., Aldington, D., & Moore, R. A. (2019). Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007076.pub3>

- Gallegos Cobo, A. E., & Moreno Martín, G. (2017). Riesgo coronario en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Enfermería Investiga: Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión*, 2(3, Sep), 95–99. <https://doi.org/10.29033/ei.v2n3.2017.02>
- Ghadiri-Anari, A., Mozafari, Z., Gholami, S., Khodaei, S. A., Aboutorabi-zarchi, M., Sepehri, F., Nadjarzade, A., Rahmanian, M., & Namiranian, N. (2019). Dose vitamin D supplementations improve peripheral diabetic neuropathy? A before-after clinical trial. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 13(1), 890–893. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.12.014>
- Hor, C. P., Fung, W. Y., Ang, H. A., Lim, S. C., Kam, L. Y., Sim, S. W., Lim, L. H., Choon, W. Y., Wong, J. W., Ch'ng, A. S. H., Beh, K. K. M., Wee, H. C., Ong, L. M., Khan, N. A. K., Sulaiman, S. A. S., Shuaib, I. L., Bakar, A., Yusof, Y., Yusof, Y. M., ... Yuen, K. H. (2018). Efficacy of oral mixed tocotrienols in diabetic peripheral neuropathy: A randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 75(4), 444–452. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4609>
- Joseph Herring, W., Ge, J. Y., Jackson, S., Assaid, C., Connor, K. M., & Michelson, D. (2018). Orexin Receptor Antagonism in Painful Diabetic Neuropathy. *Clinical Journal of Pain*, 34(1), 37–43. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000503>
- Mai, L. M., Clark, A. J., Gordon, A. S., Lynch, M. E., Morley-Forster, P. K., Nathan, H., Smyth, C., Stitt, L. W., Toth, C., Ware, M. A., & Moulin, D. E. (2017). Long-Term Outcomes in the Management of Painful Diabetic Neuropathy. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 44(4), 337–342. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.429>
- Marchettini, P., Wilhelm, S., Petto, H., Tesfaye, S., Tölle, T., Bouhassira, D., Freynhagen, R., Cruccu, G., Lledó, A., Choy, E., Kosek, E., Micó, J. A., Späth, M., Skljarevski, V., Lenox-Smith, A., & Perrot, S. (2016). Are there different predictors of analgesic response between antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy? *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 20(3), 472–482. <https://doi.org/10.1002/ejp.763>

- McDonnell, A., Collins, S., Ali, Z., Iavarone, L., Surujbally, R., Kirby, S., & Butt, R. P. (2018). Efficacy of the Nav1.7 blocker PF-05089771 in a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical study in subjects with painful diabetic peripheral neuropathy. In *Pain* (Vol. 159, Issue 8). <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001227>
- Merante, D., Rosenstock, J., Sharma, U., Feins, K., Hsu, C., & Vinik, A. (2017). Efficacy of mirogabalin (DS-5565) on patient-reported pain and sleep interference in patients with diabetic neuropathic pain: Secondary outcomes of a phase II proof-of-concept study. *Pain Medicine (United States)*, *18*(11), 2198–2207. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw342>
- Moulin, D. E., Morley-Forster, P. K., Pirani, Z., Rohfritsch, C., & Stitt, L. (2019). Intravenous lidocaine in the management of chronic peripheral neuropathic pain: a randomized-controlled trial. *Canadian Journal of Anesthesia*, *66*(7), 820–827. <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01395-8>
- Organización Mundial de la Salud. (8 de junio de 2020). Diabetes. *Diabetes*. <https://bit.ly/3P9aniG> Recuperado el 13 de diciembre del 2020
- Raskin, P., Huffman, C., Yurkewicz, L., Pauer, L., Scavone, J. M., Yang, R., & Parsons, B. (2016). Pregabalin in patients with painful diabetic peripheral neuropathy using an NSAID for other pain conditions a double-blind crossover study. *Clinical Journal of Pain*, *32*(3), 203–210. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000254>
- Sekiguchi, K., Kohara, N., Baba, M., Komori, T., Naito, Y., Imai, T., Satoh, J., Yamaguchi, Y., & Hamatani, T. (2019). Aldose reductase inhibitor ranirestat significantly improves nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy: A randomized double-blind placebo-controlled study in Japan. *Journal of Diabetes Investigation*, *10*(2), 466–474. <https://doi.org/10.1111/jdi.12890>
- Simpson, D. M., Robinson-Papp, J., Van, J., Stoker, M., Jacobs, H., Snijder, R. J., Schregardus, D. S., Long, S. K., Lambourg, B., & Katz, N. (2017). Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-

Controlled Study. *Journal of Pain*, 18(1), 42–53.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.09.008>

Simpson, R. W., & Wlodarczyk, J. H. (2016). Transdermal buprenorphine relieves neuropathic pain: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care*, 39(9), 1493–1500.
<https://doi.org/10.2337/dc16-0123>

Vintimilla, J., Vintimilla, M., Ordoñez, R., Martínez, C., Montero, G., Fares, X., Campoverde, X. & Bustamante, N. (2020) Neuropatía periférica de miembros inferiores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *AVFT Archivos venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, Volumen 39, número 1. DOI:10.5281 / zenodo.4065015
<https://bit.ly/37yiHrw> Recuperado el 28 de enero del 2021

Apéndice

Tabla 3

Estrategia PICO

Tipo de estudio:	Revisión bibliográfica	
Objetivo del estudio:	Realizar una revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico utilizado en los últimos 5 años en pacientes con neuropatía diabética.	
Pregunta de investigación:	¿Cuáles son los tratamientos farmacológicos más efectivos para el manejo de la neuropatía diabética y cuál es el impacto en la mejoría de la calidad de vida?	
	Paciente	Paciente diabético con neuropatía.
Estrategia PICO	Intervención	El tratamiento farmacológico de la neuropatía diabética
	Comparación	Comparación entre tratamientos efectivos para tratar neuropatía diabética.
	Resultados	Revisar cuáles son los tratamientos farmacológicos más efectivos para la neuropatía diabética y el impacto en la calidad de vida.