



Archivos Venezolanos de Farmacología y  
Terapéutica  
ISSN: 0798-0264  
revista.avft@gmail.com  
Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y  
Terapéutica  
Venezuela

## Abordaje del dolor neuropático en el paciente diabético

Bastidas Rueda, Gary David; Moreira Rojas, Rosalba Elizabeth; Guerrón Tumipamba, Carlos Amador; Martínez Gutiérrez, José Andrés; López Valarezo, Johanna Alejandra; Urbano Zambrano, Andrés Paul; Calapaqui Retete, Karina Alexandra; Bonilla Venegas, Ligia Maritza; Pico Arias, Carlos Gabriel

Abordaje del dolor neuropático en el paciente diabético

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, vol. 39, núm. 4, 2020

Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica, Venezuela

**Disponible en:** <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55965385010>

**DOI:** <https://doi.org/10.5281/zenodo.4092376>

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito del editor en jefe



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-SinDerivar 4.0 Internacional.

## Abordaje del dolor neuropático en el paciente diabético

Management of neuropathic pain in diabetic patients

*Gary David Bastidas Rueda*  
*Hospital General Docente de Calderón. República del Ecuador., Ecuador*  
gary.bastidas@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-2388-4035>

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4092376>

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55965385010>

*Rosalba Elizabeth Moreira Rojas*  
*Hospital General Docente de Calderón. República del Ecuador., Ecuador*

 <https://orcid.org/0000-0003-3526-202X>

*Carlos Amador Guerrón Tumipamba*  
*Hospital General Docente de Calderón. República del Ecuador., Ecuador*

 <https://orcid.org/0000-0001-7412-7088>

*José Andrés Martínez Gutiérrez*  
*Hospital General Docente de Calderón. República del Ecuador., Ecuador*

 <https://orcid.org/0000-0002-6142-9447>

*Johanna Alejandra López Valarezo*  
*Hospital General Docente de Calderón. República del Ecuador., Ecuador*

 <https://orcid.org/0000-0003-1814-4603>

*Andrés Paul Urbano Zambrano*  
*Hospital General Docente de Calderón. República del Ecuador., Ecuador*

 <https://orcid.org/0000-0002-4446-2974>

*Karina Alexandra Calapaqui Retete*  
*Hospital General Docente de Calderón. República del Ecuador., Ecuador*

 <https://orcid.org/0000-0003-0321-4314>

*Ligia Maritza Bonilla Venegas*  
*Hospital General Docente de Calderón. República del Ecuador., Ecuador*

 <https://orcid.org/0000-0003-1477-2688>

---

### NOTAS DE AUTOR

gary.bastidas@gmail.com

Carlos Gabriel Pico Arias  
Hospital General Docente de Calderón. República del  
Ecuador., Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0003-0337-1600>

Recepción: 28 Mayo 2020

Aprobación: 15 Junio 2020

Publicación: 07 Julio 2020

## RESUMEN:

El dolor neuropático (DN) es el motivo de consulta más frecuente en los pacientes que presentan neuropatía periférica, una entidad especialmente frecuente en los pacientes con diabetes mellitus. La polineuropatía distal simétrica es la presentación más frecuente de la neuropatía diabética (NPD), que suele cursar con DN en hasta un tercio de los pacientes, representando un detrimento significativo en la calidad de vida de los mismos. Múltiples fármacos y estrategias se han diseñado para abordar correctamente el paciente con DN. Entre los tratamientos convencionales, los anticonvulsivos como la pregabalina y gabapentina son alternativas centrales, seguidos de inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina como la duloxetina y venlafaxina, y los antidepresivos tricíclicos. Los opioides ocupan un lugar controversial y no se han recomendado universalmente. Varias moléculas novedosas se encuentran actualmente en estudio, enfocándose en distintos blancos terapéuticos en distintos puntos del funcionamiento neuronal. El objetivo de esta revisión es describir el abordaje terapéutico del DN en el paciente con NPD y examinar nuevas estrategias terapéuticas recientemente propuestas.

**PALABRAS CLAVE:** Dolor neuropático, neuropatía diabética, diabetes mellitus, pregabalina, analgesia..

## ABSTRACT:

Neuropathic pain (NP) is the most frequent reason for consultation in patients with peripheral neuropathy, an especially frequent condition in patients with diabetes mellitus. Distal symmetric polyneuropathy is the most prevalent presentation of diabetic neuropathy (DNP), which tends to feature NP in up to a third of the patients, representing a significant detriment in their quality of life. Several drugs and strategies have been designed to correctly approach patients with NP. Among conventional treatments, anticonvulsants such as pregabalin and gabapentin are central alternatives, followed by serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors such as duloxetine and venlafaxine, as well as tricyclic antidepressants. Opioids are more controversial and have not been universally recommended. Various novel molecules are currently under study, focused on various therapeutic targets at different points in neuronal function. The objective of this review is to describe the management of NP in patients with DNP, and examine new recently proposed treatment strategies.

**KEYWORDS:** Neuropathic pain, diabetic neuropathy, diabetes mellitus, pregabalin, analgesia..

## INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático (DN) es el motivo de consulta más frecuente en los pacientes que presentan neuropatía periférica. Esta afección tiene una prevalencia de aproximadamente 2.4% en la población total, y su causa más frecuente resulta es la diabetes mellitus (DM)<sup>1</sup>. En efecto, se estima que hasta el 50% de los pacientes diabéticos sufrirá polineuropatía periférica, asociada a complicaciones como el dolor y úlceras de miembros inferiores, a menudo con amputación ulterior<sup>2-5</sup>. Por ende, la calidad de vida de estos pacientes se ve severamente afectada en proporción a la severidad de las manifestaciones<sup>2</sup>. La polineuropatía distal simétrica es la presentación más frecuente de la neuropatía diabética (NPD), representando casi el 75% de todos los casos de esta entidad<sup>7</sup>. La presentación con dolor ocurre en 10-30% de los casos, a la cual generalmente se le atribuye un carácter quemante o punzante, con sensación de entumecimiento, hipersensibilidad o un dolor muy profundo o sordo que típicamente es peor en las noches y que usualmente afecta sólo miembros inferiores, aunque en algunos pacientes puede afectar miembros superiores<sup>8</sup>.

En la etiopatogenia de la NPD influye notoriamente el perfil bioenergético de las neuronas. Por un lado, el exceso de glucosa satura la maquinaria enzimática glucolítica de las células de Schwann, generando

cantidades anormalmente elevadas de lactato. Por otro lado, el consecuente exceso de ácidos grasos libres genera cantidades muy grandes de acetil-CoA, lo cual inhibe la fosforilación oxidativa con un incremento secundario de acil-carnitina<sup>9</sup>. Ambos productos son transportados al axón, el lactato es metabolizado a piruvato y entra a las mitocondrias axonales aumentando la producción de energía y de radicales libres, produciendo daño mitocondrial. Además, la acil-carnitina estimula la entrada de calcio al axón y a las mitocondrias, alterando su funcionamiento e induciendo su desorganización, con la posterior pérdida de la estructura y función del axón<sup>10</sup>.

En vista de esta problemática tan abrumadora y el rol imbricado de la DM en este escenario, múltiples fármacos y estrategias se han diseñado para abordar correctamente el paciente con DN. El objetivo de esta revisión es describir el abordaje terapéutico del DN en el paciente diabético, y examinar nuevas estrategias terapéuticas recientemente propuestas.

### ABORDAJE CONVENCIONAL DEL DOLOR NEUROPÁTICO

La Asociación Americana de Diabetes ha establecido que el uso de anticonvulsivos, como lo sería la pregabalina, o antidepresivos, entre los que se pueden destacar la duloxetina, como el enfoque inicial para el manejo del dolor en la NPD. La gabapentina ocupa un lugar secundario debido a su mayor costo y la necesidad incrementada de considerar comorbilidades. Como alternativa se sugiere la utilización off-label de antidepresivos tricíclicos (ATC), mientras que el uso de opioides no está recomendado ni como primera o segunda línea del manejo del DN<sup>7</sup>.

A nivel molecular, los mecanismos de acción de la pregabalina no están completamente dilucidados. Se sugiere que tenga la capacidad de inhibir la activación de los canales de  $Ca^{++}$  dependientes de voltaje, lo que se traduce en menor flujo de  $Ca^{++}$  y por tanto menor liberación de neurotransmisores excitatorios, como el glutamato<sup>11</sup>. También se ha reportado que la pregabalina aumenta la movilización de los transportadores de aminoácidos excitatorios (TAE) a la membrana celular, específicamente el TAE3. De esta manera, disminuye la disponibilidad sináptica de neurotransmisores, limitando la excitotoxicidad<sup>12</sup> con una reducción de la frecuencia de disparo de las neuronas<sup>13</sup>. El rol de la pregabalina en el manejo del DN está firmemente establecido, con abundante evidencia indicando una mejoría de al menos el 30% del dolor de manera consistente<sup>10,11</sup>. En una revisión sistemática con 7 ensayos aleatorizados doble ciego que evaluaron los beneficios del uso de pregabalina a dosis de 150 mg, 300 mg y 600 mg por día administrados 2 o 3 veces al día, se determinó que el efecto es probablemente dosis-dependiente, con mejores resultados con 600 mg/día en comparación con 300 mg/día<sup>16</sup>. Sin embargo, no todos los ensayos son positivos, sobre todo cuando se trata de pacientes refractarios a tratamiento o con una enfermedad muy avanzada<sup>17</sup>.

El siguiente eslabón de la cadena terapéutica corresponde a los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN), específicamente la duloxetina, cuya efectividad contra el dolor yace sobre su acción a nivel central. Dado que tanto la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT) como la noradrenalina (NA) participan activamente en la inhibición de las señales descendientes del dolor, el incremento resultante de la introducción de los IRSN disminuye la señalización nociceptiva. Ambos neurotransmisores además actúan de forma sinérgica para reducir la transmisión del dolor en la periferia<sup>18</sup>. El rol de la NA en las vías del dolor actuando de forma inhibitoria sobre las señales nociceptivas a nivel de la medula espinal parece ser especialmente prominente<sup>19</sup>. Adicionalmente, la duloxetina podría exhibir un mecanismo idiosincrático recientemente identificado en el contexto de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia. Se presume que la duloxetina es capaz de inhibir la fosforilación del p38, previniendo la activación y translocación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B. Esto reduce la respuesta inflamatoria y por tanto mitiga el daño neural. Adicionalmente, parece incrementar la expresión de numerosos factores de crecimiento neuronales<sup>20</sup>.

Al igual que con la pregabalina, es sustanciosa la evidencia que apoya el uso de la duloxetina en un rango de dosis de 60-120 mg/día para el tratamiento del DN en la NPD<sup>20</sup>. Como beneficio añadido, se ha sugerido

que aparte del alivio en el dolor, los pacientes que toman duloxetina presentan una mejoría independiente en su calidad de vida<sup>21</sup>. Desafortunadamente, se ha reportado que los pacientes que reciben duloxetina durante periodos prolongados tienden a presentar un discreto aumento de la hemoglobina A1C<sup>22</sup>. Como alternativa, se ha propuesto el uso de venlafaxina, otro IRSN, con reportes de eficacia para el alivio del DN en pacientes diabéticos en dosis entre 150-225 mg/día<sup>23</sup>. Asimismo, la terapia combinada con gabapentina y venlafaxina ha mostrado mejores resultados en contraposición con placebo más gabapentina<sup>24</sup>. No obstante, hasta la fecha, la FDA aún no aprueba su uso para el DN por NPD.

De manera similar, el uso de gabapentina ha mostrado resultados positivos y otros no tan favorecedores<sup>25</sup>. A nivel farmacológico, la pregabalina y la gabapentina muestran mecanismos de acción muy similares; sin embargo, la segunda tiene un perfil farmacocinético menos favorable, requiriendo dosis entre 1800-3600 mg/día para alcanzar efectividad. Esto dificulta la adherencia al tratamiento y facilita la aparición de efectos adversos, sobre todo en adultos mayores. Por lo tanto, para la pregabalina se subraya la individualización de la prescripción de acuerdo a la respuesta y tolerabilidad mostrada por cada paciente<sup>21-23</sup>.

Por su parte, los ATC han ilustrado varios aspectos interesantes, más allá de su efectividad establecida para el DN. Se ha observado que el efecto antidepressivo de los ATC es marcadamente independiente del efecto analgésico; mientras que el primero suele instalarse luego de 2-4 semanas de uso, el segundo tiende a aparecer dentro de los primeros 7 días posterior al inicio del tratamiento<sup>28</sup>. El efecto antidepressivo es particularmente potente, y puede ser útil en la proporción extensa de pacientes que presentan trastornos depresivos o de ansiedad en conjunto con el DN<sup>29</sup>.

Entre los ATC, se ha reportado un número necesario para tratar (NNT) de 2,1 para amitriptilina y de 2,5 para imipramina y clomipramina<sup>30</sup>, en comparación con la venlafaxina que tiene un NNT de 3,1<sup>31</sup>. El ATC más extensamente utilizado, a pesar de no estar aprobado por la FDA, es la amitriptilina, que ha sido recomendada en muchas guías de tratamiento como primera línea basándose en varios ensayos clínicos con reportes positivos<sup>32</sup>. Sin embargo, en una revisión Cochrane se cuestiona la efectividad de la amitriptilina debido a las muestras relativamente pequeñas de los estudios disponibles, desacreditando la eficacia de este medicamento sobre todo al contrastarlo con su panel de efectos adversos. No obstante, cabe destacar que tampoco se encontró suficiente evidencia para fundamentar la falta de efecto<sup>33</sup>. Las aminoras secundarias, como la desipramina y la nortriptilina, tienen un perfil de efectos adversos más favorable que las aminoras terciarias, pero también cuentan con menos evidencia en ensayos clínicos. Este grupo tiende a preferirse en los pacientes de edad avanzada, con comorbilidades y mayor susceptibilidad a los efectos adversos típicos<sup>34</sup>.

Finalmente, los opioides revisten gran controversia en el manejo del DN. Su actividad analgésica predomina a nivel central con el agonismo de los receptores opioides. Además, el tramadol tiene un efecto adicional como IRSN<sup>35</sup>. A pesar de que su eficacia para el dolor en pacientes con NPD está avalado por estudios de potencia estadística significativa<sup>36</sup>, la probabilidad de desarrollar conductas de abuso restringe severamente su uso por lo que no se recomienda como tratamiento ni de primera ni de segunda línea. Sin embargo, el tapentadol de liberación extendida está aprobado por la FDA para el manejo del DN moderado a severo, en dosis de 100-250 mg dos veces al día, con mejoría clínica significativa y buena tolerancia<sup>37</sup>.

## NUEVAS ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO EN LA NEUROPATIA DIABÉTICA

Debido a la discreta cantidad de medicamentos utilizables para esta condición y el rango de variabilidad con respecto a la eficacia de los mismos, resulta imperativo por parte de la sociedad científica investigar nuevas alternativas que permitan ampliar el abanico de opciones en el tratamiento del DN. Vincent y cols.<sup>38</sup> han sugerido como diana terapéutica la familia de canales iónicos conocidos como receptores de potencial transitorio, en particular la respuesta a capsaicina por parte del receptor TRPV1 ha mostrado ser una estrategia eficaz<sup>39</sup>.

Además, el uso de eritropoyetina (EPO) se ha relacionado con la inhibición de la producción de moléculas proinflamatorias<sup>40</sup> y reducción del dolor en la NPD. No obstante, su uso es limitado significativamente por sus efectos adversos, especialmente el aumento del riesgo trombótico<sup>41</sup>. Sin embargo, se ha estudiado la molécula ARA290, un péptido no hematopoyético derivado de la EPO que se une de forma selectiva a los receptores que median protección tisular. En un ensayo clínico, el tratamiento con este péptido se asoció con mejoría significativa posterior a 28 días de tratamiento en comparación con el grupo placebo<sup>42</sup>.

Otra diana terapéutica que se ha considerado recientemente es el receptor de angiotensina II tipo 2 (RA2), el cual participa activamente en la señalización nociceptiva estimulando la hiperexcitabilidad y manteniendo los disparos ectópicos de neuronas sensitiva de primer orden. También se ha reportado la expresión de este receptor en los macrófagos que infiltran los sitios de lesión neural<sup>39,40</sup>. Un ensayo clínico reciente con un antagonista del RA2 llamado EMA401 demostró buenos efectos en el alivio del dolor en pacientes con neuralgia post-herpética. A pesar de ello, los estudios sobre este fármaco son aún escasos y se necesita mayor investigación para establecer su uso en la NPD<sup>45</sup>.

Finalmente, dentro de la familia de medicamentos anticonvulsivantes surge la microgabalina, que ha sido probada en ensayos clínicos en dosis crecientes de 5, 10, 15, 20 y 30 mg al día. Posterior al periodo de evaluación se demostró que las dosis de 30 mg mostraron ser efectivas en disminuir el dolor. A pesar de que las dosis de 15 y 20 mg lograron reducir el dolor, estos resultados no fueron significativos en comparación con el placebo<sup>46</sup>. Sumado a esto, la microgabalina demostró un perfil de efectos adversos muy favorable, siendo los más reportados el mareo, cefalea y somnolencia<sup>47</sup>.

## CONCLUSIÓN

Actualmente, las estrategias diseñadas para el manejo del DN en la DM resultan eficaces en la mayoría de los pacientes al ceñirse a las principales guías de manejo internacionales. No obstante, persiste un grupo pequeño de pacientes que muestra respuestas insuficientes, pequeñas o nulas a los tratamientos convencionales. Por lo tanto, es menester la investigación de nuevas alternativas que permitan expandir las opciones disponibles, con el objetivo de ofrecer mejor calidad de vida a los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hughes RAC. Peripheral neuropathy. *BMJ*. 2002;324(7335):466–9.
2. Bermejo Cayamcela DM, Álvarez Ochoa RI, Lliguisupa V, Cordero Cordero G, Garcés Ortega JP, Rodríguez Cardenas CS, et al. Tratamiento del dolor postquirúrgico en el servicio de traumatología en un hospital de segundo nivel. *Latinoam Hipertens*. 2019;14(2):194–200.
3. Llerena Freire LF, Acurio Chingo DJ, Zambrano Saldarriaga LC, Izurieta Mera LM, Gordon Escalante VC, Zurita Villacres AX, et al. Alternativas emergentes en la farmacoterapia de la neuralgia del trigémino. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2019;38(2):34–9.
4. Torrealba F E, García M P. Síndrome Cognitivo Doloroso: Descripción Clínica y Experiencia de Tratamiento con Gabapentin. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2001;20(2):123–7.
5. Obregon O, Brito S, Brito S, Rojas E, Rojas E, Contreras R, et al. Tratamiento de la neuropatía diabética periférica con calcitonina. *Diabetes Int*. 2010;2(4):90–7.
6. Girach A, Julian TH, Varrassi G, Paladini A, Vadalouka A, Zis P. Quality of Life in Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review. *Pain Res Manag*. 2019;2019:2091960.
7. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–54.

8. Gylfadottir SS, Weerachoenkul D, Andersen ST, Niruthisard S, Suwanwalaikorn S, Jensen TS. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: Clinical characteristics and diagnostic issues. *J Diabetes Investig.* 2019;10(5):1148–57.
9. Feldman EL, Nave K-A, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron.* 2017;93(6):1296–313.
10. Fernyhough P. Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Neuropathy: a Series of Unfortunate Metabolic Events. *Curr Diab Rep.* 2015;15(11):89.
11. Bauer CS, Nieto-Rostro M, Rahman W, Tran-Van-Minh A, Ferron L, Douglas L, et al. The increased trafficking of the calcium channel subunit  $\alpha 2\delta$ -1 to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the  $\alpha 2\delta$  ligand pregabalin. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2009;29(13):4076–88.
12. Ryu JH, Lee PB, Kim JH, Do SH, Kim CS. Effects of pregabalin on the activity of glutamate transporter type 3. *Br J Anaesth.* 2012;109(2):234–9.
13. Verma V, Singh N, Singh Jaggi A. Pregabalin in neuropathic pain: evidences and possible mechanisms. *Curr Neuropharmacol.* 2014;12(1):44–56.
14. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(9):639–49.
15. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162–73.
16. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care.* 2008;31(7):1448–54.
17. Raskin P, Huffman C, Toth C, Asmus MJ, Messig M, Sanchez RJ, et al. Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized withdrawal trial. *Clin J Pain.* 2014;30(5):379–90.
18. Zhuo M, Gebhart GF. Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. *J Neurophysiol.* 1997;78(2):746–58.
19. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2483.
20. Meng J, Zhang Q, Yang C, Xiao L, Xue Z, Zhu J. Duloxetine, a Balanced Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, Improves Painful Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibiting Activation of p38 MAPK and NF- $\kappa$ B. *Front Pharmacol.* 2019;10:365.
21. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology.* 2006;67(8):1411–20.
22. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJM. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care.* 2007;30(1):21–6.
23. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2004;110(3):697–706.
24. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2001;3(2):53–62.
25. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2003;25(1):81–104.
26. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol.* 2009;9:6.
27. Adriaensen H, Plaghki L, Mathieu C, Joffroy A, Vissers K. Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain-clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo-controlled and direct comparative studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(3):231–40.
28. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(1):6–17.

29. Subramaniam M, Vaingankar JA, Abdin E, Chong SA. Psychiatric morbidity in pain conditions: results from the Singapore Mental Health Study. *Pain Res Manag.* 2013;18(4):185–90.
30. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005;118(3):289–305.
31. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD005454.
32. Boyle J, Eriksson MEV, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2451–8.
33. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD008242.
34. Joss JD. Tricyclic Antidepressant Use in Diabetic Neuropathy. *Ann Pharmacother.* 1999;33(9):996–1000.
35. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an “atypical” opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260(1):275–85.
36. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(1):147–61.
37. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haessler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):151–62.
38. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(10):573–83.
39. Brederson J-D, Kym PR, Szallasi A. Targeting TRP channels for pain relief. *Eur J Pharmacol.* 2013;716(1–3):61–76.
40. Feng Q. Beyond erythropoiesis: The anti-inflammatory effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res.* 2006;71(4):615–7.
41. Huang C-T, Chen S-H, Lin S-C, Chen W-T, Lue J-H, Tsai Y-J. Erythropoietin reduces nerve demyelination, neuropathic pain behavior and microglial MAPKs activation through erythropoietin receptors on Schwann cells in a rat model of peripheral neuropathy. *Glia.* 2018;66(11):2299–315.
42. Brines M, Dunne AN, van Velzen M, Proto PL, Ostenson C-G, Kirk RI, et al. ARA 290, a nonerythropoietic peptide engineered from erythropoietin, improves metabolic control and neuropathic symptoms in patients with type 2 diabetes. *Mol Med Camb Mass.* 2015;20:658–66.
43. Shepherd AJ, Mickle AD, Golden JP, Mack MR, Halabi CM, de Kloet AD, et al. Macrophage angiotensin II type 2 receptor triggers neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(34):E8057–66.
44. Anand U, Yiangou Y, Sinisi M, Fox M, MacQuillan A, Quick T, et al. Mechanisms underlying clinical efficacy of Angiotensin II type 2 receptor (AT2R) antagonist EMA401 in neuropathic pain: clinical tissue and in vitro studies. *Mol Pain.* 2015;11:38.
45. Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, Anand P, Bountra C, McCloud PI, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet Lond Engl.* 2014;383(9929):1637–47.
46. Vinik A, Rosenstock J, Sharma U, Feins K, Hsu C, Merante D, et al. Efficacy and safety of mirogabalin (DS-5565) for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled, adaptive proof-of-concept phase 2 study. *Diabetes Care.* 2014;37(12):3253–61.

47. Hutmacher MM, Frame B, Miller R, Truitt K, Merante D. Exposure-response modeling of average daily pain score, and dizziness and somnolence, for mirogabalin (DS-5565) in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(1):67–77.