



# Tapentadol, un nuevo horizonte en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica dolorosa

Guadalupe Margarita Bueno Arias,<sup>1</sup> Verania Jiménez Medina,<sup>2</sup> Idaleyvis German Córdoba,<sup>3</sup> José Fernando Lazarini Ruíz,<sup>3</sup> Judith Isabel Galindo Soto<sup>4</sup>

## Resumen

La prevalencia de diabetes mellitus va en aumento y las complicaciones son cada vez más frecuentes, una de las más comunes es la neuropatía diabética periférica que se presenta de 30 a 50% en los pacientes; de 10 a 20% de éstos manifiestan dolor. El mecanismo por el cual se manifiesta el dolor no está claro, pero se ha asociado a estados crónicos de hiperglucemia y factores de riesgo cardiovascular. El dolor que se asocia a este padecimiento es crónico y difícil de manejar, aumenta la morbilidad y mortalidad, así como los costos en la salud. Hay estudios que indican que los opiáceos son los medicamentos más prescritos para el manejo del dolor crónico de este padecimiento, pero por sus efectos adversos los pacientes no se apegan al tratamiento, provocando su suspensión. Gracias a su doble acción el tapentadol, recientemente aprobado por la FDA para el manejo del dolor de la neuropatía diabética periférica, brinda un manejo eficaz del dolor, con disminución de los efectos adversos que se presentan comúnmente con los opioides. Es bien tolerado por los adultos mayores y no se ajusta en pacientes con enfermedad renal moderada o enfermedad hepática leve.

**Palabras clave:** Tapentadol, neuropatía diabética, neuralgia, analgésicos opioides, inhibidores de la captación de neurotransmisores.

## Summary

The prevalence diabetes mellitus is increasing and complications are becoming more frequent, one of the most common complications, is peripheral diabetic neuropathy, which occurs in 30 to 50% of patients; of these, 10 to 20% have pain. The mechanism by which the pain is presented is not well established, but has been associated with chronic conditions of hyperglycemia, and cardiovascular risk factors. The pain associated with this condition is chronic and difficult to manage, increasing morbidity and mortality, as well as health costs. There are studies that demonstrate that opiates are the most prescribed medications for the management of chronic pain of this disease, but because of their adverse effects, patients do not have good attachment to the treatment, causing the suspension of this. Tapentadol, recently approved by the FDA for the management of pain of peripheral diabetic neuropathy; causes by its double action an effective management of the pain, with diminished of the adverse effects that are presented commonly with opioids. It is well tolerated by the elderly and patients with moderate kidney disease or mild liver disease.

**Key words:** Tapentadol, diabetic neuropathy, neuralgia, analgesics opioid, neurotransmitter uptake inhibitors.

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Residente de Anestesiología.

<sup>3</sup> Médico Interno de Pregrado.

<sup>4</sup> Médico Anestesiólogo.

Hospital Ángeles Mocol. Ciudad de México.

*Correspondencia:*

Guadalupe Margarita Bueno Arias

Correo electrónico: gmbuenoarias@hotmail.com

*Aceptado:* 22-06-2017.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) afecta alrededor de 382 millones de personas a nivel mundial y se espera que su prevalencia aumente a 592 millones para el año 2035.<sup>1</sup>

Las complicaciones de la diabetes mellitus son más frecuentes debido al incremento en la prevalencia de la enfermedad y tienen gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, una de las complicaciones que surge con mayor frecuencia es la neuropatía diabética periférica (NDP).<sup>1</sup>

La neuropatía diabética periférica se ha vuelto el síndrome neuropático más común, afecta de 30 a 50% de los pacientes, el dolor se presenta de 10 a 20%, aunque

probablemente está infraestimado, ya que no suele reportarse o tratarse.<sup>2,3</sup> Se ha observado que la duración de la DM y la edad están directamente relacionadas con la presentación de la enfermedad.<sup>3</sup>

Mientras que la NDP dolorosa se atribuye principalmente al descontrol glucémico de la DM, Games et al. (2013) demuestran que los factores de riesgo cardiovasculares incluyendo: edad, tabaquismo, hipertensión, obesidad, dislipidemia y enfermedad arterial periférica se han asociado al aumento del riesgo de manifestar la enfermedad.<sup>2</sup>

Aunque la progresión de la NDP dolorosa se previene mediante el control glucémico y el manejo de los factores de riesgo, el dolor nociceptivo y neuropático que se asocia a este padecimiento es crónico y difícil de manejar, por ello aumenta la morbilidad y la mortalidad, así como los costos en la salud.<sup>2-4</sup>

El mecanismo por el cual se manifiesta el dolor no está claro. Lo que diferencia al dolor de la neuropatía diabética de otros tipos de dolor es la necesidad de estados crónicos de hiperglucemia que ocurren tanto en la diabetes tipo 1 y tipo 2, contribuyendo al daño del nervio y su disfunción. El aumento del estrés oxidativo, la producción de especies reactivas de oxígeno y una respuesta inflamatoria son las consecuencias del exceso de la glucosa a nivel intracelular.<sup>1</sup>

Esta complicación se presenta con pérdida de sensación gradual y simétrica que inicialmente se experimenta en los pies y miembros inferiores, con extensión a extremidades superiores y tórax en casos más avanzados; el dolor se caracteriza por ser ardoroso y punzante, con o sin entumecimiento que suele ser más intenso por la noche. La etiología es multifactorial, incluye mecanismos tanto centrales como periféricos.<sup>5</sup>

Si no se aplica el tratamiento, puede presentarse alodinia, hiperalgesia y/o hipoalgesia.<sup>3</sup> La hipoalgesia causa complicaciones posteriores que incluyen pérdida del balance, provocando caídas y úlceras en los pies que ocasionan infecciones y en algunos casos amputación de la extremidad. En casos más avanzados los pacientes llegan a la inmovilidad física, insomnio, depresión y reducción en la calidad de vida.<sup>5</sup>

## DOLOR

El dolor se define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial”. Puede clasificarse como agudo o crónico.

El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos por una noxa, tiene función de protección biológica; es un dolor de naturaleza nociceptiva y aparece por la estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos.<sup>6</sup>

El dolor crónico no posee una función protectora y más que un síntoma se considera una enfermedad. Es un dolor

persistente que puede autoperpetuarse por un tiempo prolongado después de una lesión, incluso en ausencia de ésta suele ser refractario a los tratamientos y se asocia a importantes síntomas psicológicos.

El dolor nociceptivo es la consecuencia de una lesión somática o visceral y el dolor neuropático es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del sistema nervioso central o periférico. Una de sus características es la presencia de alodinia, que es la aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos. El dolor nociceptivo y el dolor neuropático representan los dos extremos de una sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso y en condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre dolor y lesión. Ante estímulos dolorosos muy intensos, prolongados o repetitivos puede perderse este equilibrio, dando variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. Estos cambios por lo regular son temporales, pero si en algunos casos se vuelven persistentes, alteran la integración de la información dolorosa, perdiéndose toda relación equilibrada entre lesión y dolor.<sup>6</sup>

## MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Existen muchas guías terapéuticas para el tratamiento del dolor por NDP; los medicamentos que se prescriben comúnmente son antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN), anticonvulsivantes, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y opioides.<sup>7</sup>

Como manejo de segunda línea se recomiendan la oxicodona, morfina y tramadol, logrando una reducción moderada del dolor en sólo una proporción de pacientes, pero éstos son culpables de abuso y dependencia.<sup>8</sup>

Los componentes que activan los receptores opioides, en particular al subtipo  $\mu$ , se han utilizado por décadas para el tratamiento del dolor de moderado a severo y han sido muy efectivos para el dolor agudo, pero en menor grado para el dolor crónico, especialmente para el dolor de tipo neuropático o de origen inflamatorio. Debido a que es necesaria una mayor dosis a largo plazo para conseguir el efecto analgésico deseado, generan mayores efectos secundarios, lo que los hace menos tolerables y provocan la suspensión del tratamiento.<sup>6</sup>

Por ello fue necesario suministrar opioides más tolerables con eficacia y seguridad para el tratamiento del dolor crónico y sobre todo de tipo neuropático. Se hicieron intentos para sintetizar derivados de la morfina con el fin de producir un compuesto con mayor eficacia sin los efectos secundarios indeseables. Está bien establecido que el efecto del receptor opioide  $\mu$  representa la eficacia analgésica, por lo que la adición de un nuevo compuesto proporciona

analgesia a través de un mecanismo alterno limitando los efectos adversos. Se observó que los ingredientes activos que inhiben la recaptura de noradrenalina son analgésicos eficaces, particularmente para el dolor crónico.<sup>6,9</sup>

## TAPENTADOL

Solamente la pregabalina y la duloxetina estaban aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés).<sup>2</sup> A finales de 2011 se lanzó al mercado europeo el tapentadol como nuevo opioide con una estructura similar al tramadol gracias a su mecanismo de acción único. Se propuso como el representante de una nueva clase de analgésico de acción central aprobado por la FDA y como el primer y único opioide para el manejo sintomático de la NDP dolorosa.<sup>2</sup>

El tapentadol de liberación prolongada con el nombre de palexia SR en México, o su nombre químico monohidrocloreuro de 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropilfenol], es un analgésico de acción central usado comúnmente para el manejo del dolor crónico de moderado a severo que contiene un mecanismo dual único, como agonista débil del receptor opioide  $\mu$  e inhibidor selectivo de la recaptura de norepinefrina (ISRN).<sup>3</sup>

Los estudios clínicos sobre el tapentadol han demostrado que el efecto analgésico en el dolor neuropático es resultado de su mecanismo dual. La inhibición de la recaptura de norepinefrina actúa en los receptores  $\alpha$ -2 localizados en las fibras nerviosas nocivas en la médula espinal y el sistema nervioso central, impidiendo así la transmisión del dolor y siendo eficaz contra el dolor neuropático asociado a NDP cuando es necesario un opioide por un tiempo prolongado.<sup>2,10</sup>

### Presentación, titulación y suspensión del tapentadol SR

La disponibilidad del tapentadol es de 32%, con un pico máximo después de tres a seis horas de la administración, con un estado estable a la tercera dosis.<sup>2</sup> Se distribuye en todo el cuerpo y la unión a las proteínas plasmáticas baja 20%, con una vida media terminal de cinco horas. La concentración plasmática aumenta 17% cuando se toma con una comida alta en grasas y calorías, pero debe ingerirse sin considerar los alimentos.<sup>2,11-13</sup>

Su presentación es en tabletas de 50, 100, 150, 200 o 250 mg, una o dos veces al día. La dosis inicial para pacientes que no han sido tratados previamente con opioides es de 50 mg dos veces al día, titulando hasta una dosis efectiva y tolerable, con una dosis máxima de 250 mg, dos veces al día. Para los pacientes que actualmente están tomando opioides, la dosis inicial recomendada depende del tipo y la dosis diaria del opioide anterior, al iniciar el medicamento

debe revalorarse el dolor después de tres días y ajustar la dosis en caso necesario, aumentando 50 mg cada 12 horas cada tercer día, hasta llegar a la dosis mínima necesaria para lograr el control del dolor y tolerabilidad al medicamento. Puede considerarse un programa de titulación más rápido para pacientes con dolor incontrolado de 50 a 250 mg.

La fórmula de 25 mg del tapentadol PR está actualmente disponible en España, ofrece una buena opción para ajustes más precisos en pacientes con mayor sensibilidad a los efectos adversos del medicamento, por ejemplo pacientes ancianos o con insuficiencia hepática.<sup>14-16</sup>

Los pacientes que consumen opioides y abandonan el tratamiento presentan síntomas de síndrome de abstinencia, por lo que se realizaron estudios de tolerabilidad al tapentadol y a pesar de la actividad agonista de los receptores opioides  $\mu$ , la cual es responsable de los síntomas de abstinencia, se constató que la manifestación de los síntomas fue mínima al cese brusco del medicamento. Sin embargo, para minimizar la posibilidad de que se presenten síntomas, las dosis pueden disminuirse gradualmente, en lugar de detenerse abruptamente.<sup>17</sup>

Los resultados indican que el tapentadol PR es bien tolerado y eficaz en el tratamiento a largo plazo, hasta dos años de duración sin desarrollar con el tiempo tolerancia adquirida a los efectos analgésicos.

### ¿Por qué utilizar tapentadol sobre otros medicamentos?

Sadosky et al. (2015) observaron que en más de 80% de los pacientes con neuropatía periférica dolorosa grave, los fármacos más prescritos son los opioides.<sup>4</sup>

El tapentadol es considerado un agonista débil del receptor opioide  $\mu$ , tiene menor afinidad con el receptor en comparación con la morfina que se une 18 veces más, pero la morfina sólo disminuye de dos a tres veces su efecto analgésico. Diferentes modelos de evaluación del alivio del dolor evidenciaron que se debía a una mejor penetración cerebral, pero también a la propiedad inhibidora de la recaptura de norepinefrina que contribuye a una analgesia más potente que se esperaría únicamente de la activación del receptor opioide  $\mu$ . Debido a la moderada afinidad con el receptor opioide  $\mu$ , la aparición de efectos secundarios típicos que suelen tener los agonistas del receptor opioide  $\mu$  es menor, produciendo menos náusea y vómito y en caso de presentarse, la duración es breve y a dosis mayores.

Puede ser beneficioso para pacientes que han mostrado mala respuesta al tratamiento de primera línea o que son intolerantes a los efectos gastrointestinales de otros opioides, como la oxicodona. Por todo lo anterior, los pacientes se apegan mejor al tratamiento tolerando el medicamento. En comparación con la morfina, la tolerancia al tapentadol se ha desarrollado en mayor tiempo. Además el tapenta-

dol no inhibe ni induce las enzimas del citocromo P450 y muestra baja unión a proteínas plasmáticas. No se han detectado cambios clínicamente relevantes cuando se administra concomitantemente con analgésicos no opiáceos de uso común como paracetamol, ácido acetil salicílico, naproxeno, metoclopramida, probenecid y omeprazol, pero sí con depresores del sistema nervioso central, incluyendo benzodiacepinas, antipsicóticos, antihistamínicos H1 y alcohol, lo que resulta en un aumento de los efectos sedantes, depresión respiratoria o disminución de la vigilancia. Cuando se ha administrado con analgésicos de acción central, antidepresivos o anticonvulsivos, se ha notado que el perfil de tolerabilidad es comparable con el del tapentadol solo.<sup>18-20</sup>

Una combinación de tapentadol SR y pregabalina tiene mejor perfil de tolerabilidad en comparación con otros analgésicos opioides, pudiendo administrarse asociada a muchos otros medicamentos con seguridad.<sup>16</sup>

## POBLACIÓN ESPECIAL

### Enfermedad hepática y renal

La dosis debe ajustarse, iniciándose con la dosis más baja posible (de 50 mg o 25 mg, si está disponible) y no debe administrarse más de una vez en un periodo de 24 horas en alteraciones hepáticas moderadas con un Child-Pugh entre 7 y 9. Está contraindicado en hepatopatía severa, ya que su metabolismo es hepático en su mayoría en la fase 2 de la conjugación del ácido glucurónico.<sup>2,20-22</sup>

Se excreta a nivel renal en 99% y la dosis no se ajusta en daño renal moderado, siendo seguro y efectivo. En pacientes con insuficiencia renal no se ha detectado alteración en los niveles de tapentadol en comparación con los pacientes con función renal normal. El tratamiento no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, puesto que no hay evidencia de su uso en estas afecciones.<sup>2,20-22</sup>

### Adultos mayores

El manejo del dolor crónico en adultos mayores es complicado por varias razones: el dolor es difícil de evaluar y la polifarmacia es frecuente, por lo que las interacciones medicamentosas aumentan y la eficacia de la terapia en estos pacientes es menor.<sup>23,24</sup>

Existen cambios fisiológicos de la edad como constipación, incontinencia urinaria, pérdida del equilibrio y disminución de la función cognitiva que pueden exacerbarse con los efectos asociados al uso de opiáceos. Los adultos mayores son más sensibles a los efectos adversos de los fármacos, razón por la que deben monitorizarse

cuidadosamente e iniciar la terapia con dosis bajas y titular de manera lenta.<sup>23,24</sup>

Se ha observado que la exposición media al tapentadol es similar en pacientes ancianos (de 65 a 78 años) y en pacientes jóvenes (de 19 a 43 años), con una concentración máxima de 16% menor en pacientes de edad avanzada que en jóvenes.<sup>23,24</sup>

Biondi et al. (2015) evaluaron la tolerabilidad y eficacia del tapentadol en adultos mayores de 75 años, demostrando eficacia y seguridad en el manejo del dolor crónico de moderado a severo, con necesidad de un manejo continuo durante todo el día y por un tiempo prolongado. Existe un perfil favorable de tolerabilidad gastrointestinal reportado en pacientes ancianos asociado a menor incidencia de constipación, náusea y vómito, así como de confusión que disminuye el riesgo de caídas y fracturas en esta población.<sup>23,24</sup>

### Tapentadol y pregabalina

Christoph et al. (2011) compararon los efectos analgésicos del tapentadol y la pregabalina y observaron que en términos de potencia y eficacia el tapentadol es superior y que las combinaciones equianalgésicas de pregabalina y tapentadol presentan una interacción sinérgica. Aunque los agonistas selectivos de los receptores opioides  $\mu$  serían incapaces de aumentar la eficacia de la pregabalina, una combinación de los componentes noradrenérgico y opioide del tapentadol podría ser sinérgica en las condiciones clínicas tales como el dolor neuropático.<sup>16,25</sup>

### Tapentadol y tramadol

Raffa et al. (2012) compararon la acción del tapentadol y del tramadol y observaron que comparten ciertas similitudes en su estructura, pero diferentes en su función.<sup>26,27</sup>

Con una potencia mucho mayor en el receptor opioide  $\mu$  comparado con el tramadol, el tapentadol tiene una función a nivel del sistema nervioso central más efectiva, por lo que la actividad opioide es varias veces mayor que la de tramadol. La inhibición de la recaptura de la norepinefrina es la misma o un poco mayor que la del tramadol y su actividad de serotonina es muy reducida en comparación con la del tramadol.<sup>26,27</sup>

El tramadol tiene una analgesia efectiva cuando no se desea un fuerte componente opioide, con un antecedente de uso a largo plazo y bajo potencial de abuso.<sup>26,27</sup>

### Tolerancia y dependencia

En algunas ocasiones tanto el paciente como el médico evitan el uso de opioides por sus efectos adversos y por temor

a desarrollar tolerancia, dependencia y adicción, lo que da como resultado un manejo inadecuado del dolor.<sup>28,29</sup>

Para su uso en dolor crónico no canceroso Candiotti et al. (2010) observaron la incidencia de los efectos adversos relacionados con los opioides, incluyendo el tapentadol, la barrera de los médicos y el paciente. Confirmaron que los efectos adversos gastrointestinales se presentaron en 30% con dosis de tapentadol de 100 mg, 49% con dosis de 200 mg y en cuanto a oxycodona en 56% con 20 mg.<sup>28,29</sup>

También observaron menor incidencia de constipación con tapentadol, así como menos efectos a nivel del sistema nervioso central. La baja incidencia de constipación nos sugiere una ventaja potencial, ya que ésta es el efecto secundario más frecuente de los opioides. Un porcentaje menor de pacientes discontinuaron el tratamiento con tapentadol por efectos secundarios en comparación con el resto de opioides, la tasa de interrupción de tapentadol fue de 5.3%, es decir más baja con respecto a la de oxycodona de 7.3%.<sup>28</sup>

En estudios preclínicos se ha demostrado un retardo en el inicio de la tolerancia analgésica con tapentadol en comparación con la morfina. En dolor crónico la tolerancia completa a la morfina se logró al día 10 del tratamiento, a diferencia del tapentadol que fue hasta el día 23; en dolor agudo la tolerancia a la morfina se presentó al día 21 del tratamiento y con tapentadol al día 51.<sup>28</sup>

Asimismo, Candiotti et al. (2010) monitorizaron la aparición de síndrome de abstinencia de dos a cuatro días de suspender el tratamiento durante 90 días con tapentadol y oxycodona y observaron que 17% presentó síntomas de abstinencia de leves a moderados con tapentadol y 27% con oxycodona.<sup>28</sup>

Sabemos que la activación al receptor opioide  $\mu$  es la causante de los efectos adversos de los opioides como la euforia, al saber que el tapentadol tiene menor afinidad con este receptor, se espera que el abuso de tapentadol sea menor que con los demás opioides.<sup>28</sup>

Cepeda et al. (2013) compararon el riesgo de abuso de opioides como la oxycodona con el tapentadol, ambos de acción inmediata, con dosis diaria de tapentadol mayor que la de oxycodona. Los resultados también se ajustaron a los datos de los estudios de farmacovigilancia, observándose menor riesgo de abuso de tapentadol, aunque debe esperarse una prueba definitiva de riesgo menor de abuso hasta tener más experiencia con este medicamento, ya que es importante recordar que los inconvenientes con los opioides cambian con el tiempo.<sup>29</sup>

## CONCLUSIONES

Podemos concluir que la NDP es una complicación a largo plazo de la DM y se asocia a tasas altas de morbilidad y mortalidad. La presencia de esta complicación se asocia a

un impacto adverso en la función del paciente, la calidad de vida y la productividad, con una carga económica relativa a la población general y a los pacientes sin NDP dolorosa.

El dolor crónico tiene un efecto importante en la función física, la salud mental, así como en la imposibilidad para realizar actividades cotidianas. Está asociado a costos significativos relacionados con días de trabajo perdidos y utilización de la atención a la salud.

Los efectos negativos del dolor crónico en la salud se ven agravados por el mal control del dolor, que es muy común en los pacientes con dolor crónico.

La evidencia nos muestra que los fármacos opioides son los medicamentos que más se prescriben para el dolor de esta entidad, suele ser un dolor crónico de moderado a severo, pero presenta tolerancia al medicamento requiriendo dosis mayores para controlarlo, todo esto ocasiona la aparición de efectos adversos y mal apego al tratamiento, lo que lleva a su suspensión.

El tapentadol es un analgésico de acción central con dos mecanismos de acción, es agonista de los receptores opioides  $\mu$  y de la inhibición de la recaptura de norepinefrina, que contribuyen sinérgicamente a su actividad analgésica. Al combinar estas dos acciones en una sola molécula puede ofrecer mejoras en la eficacia y tolerabilidad en comparación con los analgésicos opioides clásicos. Se ha usado durante más de tres años en varios países y se ha asociado a mejoría del dolor y de la calidad de vida de los pacientes. El régimen de dosificación recomendado y el programa de titulación rápida se han utilizado con éxito, facilitando el rápido control del dolor.

El rango de dosis recomendado hasta 500 mg al día ha sido suficiente para controlar el dolor de severo a muy severo. Por lo tanto, la integración del tapentadol PR como primera opción puede simplificar el manejo y mejorar los resultados en pacientes que necesitan un analgésico opioide para controlar su dolor o como alternativa para pacientes con dolor que no responde al manejo habitual o con presencia de efectos adversos intolerables al tomar otro opioide. Es una buena opción de tratamiento para todo tipo de población gracias a que brinda eficacia analgésica y adecuada tolerancia con bajo riesgo de interacciones medicamentosas con menos interrupciones en el tratamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con la industria farmacéutica ni haber recibido algún pago directo o indirecto en la realización de este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Aslam A, Singh J, Rajbhandari S. Prevalence of painful diabetic neuropathy using the self-completed Leeds assessment of neuropathic



- symptoms and signs questionnaire in a population with diabetes. *Can J Diabetes*. 2015; 39 (4): 285-295.
2. Games G, Hutchison A. Tapentadol-ER for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Consult Pharm*. 2013; 28 (10): 672-675.
  3. Desai B, Freeman E, Huang E, Hung A, Knapp E, Breunig IM et al. Clinical value of tapentadol extended-release in painful diabetic peripheral neuropathy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014; 7 (2): 203-209.
  4. Sadosky A, Mardekian J, Parsons B, Hopps M, Bienen EJ, Markman J. Healthcare utilization and costs in diabetes relative to the clinical spectrum of painful diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2015; 29 (2): 212-217.
  5. Vinik AI. Clinical practice. Diabetic sensory and motor neuropathy. *N Engl J Med*. 2016; 374 (15): 1455-1464.
  6. Serrano-Atero MS, Peramo F, Cañas A, García-Saura P, Serrano-Álvarez C, Caballero J. Modulación descendente de la información nociceptiva (I). *Rev Soc Esp Dolor*. 2002; 9 (6): 382-390.
  7. Snyder MJ, Gibbs LM, Lindsay TJ. Treating painful diabetic peripheral neuropathy: an update. *Am Fam Physician*. 2016; 94 (3): 227-234.
  8. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S et al. Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. *Diabetes Metab*. 2011; 37 (5): 377-388.
  9. Kress HG. Tapentadol and its two mechanisms of action: is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? *Eur J Pain*. 2010; 14 (8): 781-783.
  10. Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther*. 2009; 31 (12): 2804-2818.
  11. Silverman RB, Candiotti KA, Gitlin MC. Tapentadol extended-release: a recent addition to our analgesic armamentarium. *Pain Manag*. 2012; 2 (5): 451-456.
  12. Christoph T, De Vry J, Tzschentke TM. Tapentadol, but not morphine, selectively inhibits disease-related thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain. *Neurosci Lett*. 2010; 470 (2): 91-94.
  13. Terlinden R, Ossig J, Fliegert F, Lange C, Göhler K. Absorption, metabolism, and excretion of <sup>14</sup>C-labeled tapentadol HCl in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2007; 32 (3): 163-169.
  14. Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician*. 2013; 16 (1): 27-40.
  15. Strick V. Management of severe chronic pain with tapentadol prolonged release - long-term data from pain specialists. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30 (10): 2085-2092.
  16. Baron R, Martin-Mola E, Müller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release (PR) versus a combination of tapentadol PR and pregabalin for the management of severe, chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, double-blind, phase 3b study. *Pain Pract*. 2015; 15 (5): 455-470.
  17. Etropolski M, Lange B, Goldberg J, Steup A, Rauschkolb C. A pooled analysis of patient-specific factors and efficacy and tolerability of tapentadol extended release treatment for moderate to severe chronic pain. *J Opioid Manag*. 2013; 9 (5): 343-356.
  18. Macedo KA, Nailor MD. Focus on tapentadol: role in the treatment of neuropathic pain. *Formulary*. 2013; 48: 395-402.
  19. Sánchez Del Águila MJ, Schenk M, Kern KU, Drost T, Steigerwald I. Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther*. 2015; 37 (1): 94-113.
  20. Mehra M, Merchant S, Gupta S, Potluri RC. Diabetic peripheral neuropathy: resource utilization and burden of illness. *J Med Econ*. 2014; 17 (9): 637-645.
  21. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler 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): 151-162.
  22. Kneip C, Terlinden R, Beier H, Chen G. Investigations into the drug-drug interaction potential of tapentadol in human liver microsomes and fresh human hepatocytes. *Drug Metab Lett*. 2008; 2 (1): 67-75.
  23. Biondi DM, Xiang J, Etropolski M, Moskovitz B. Tolerability and efficacy of tapentadol extended release in elderly patients  $\geq 75$  years of age with chronic osteoarthritis knee or low back pain. *J Opioid Manag*. 2015; 11 (5): 393-403.
  24. Veal FC, Peterson GM. Pain in the frail or elderly patient: does tapentadol have a role? *Drugs Aging*. 2015; 32 (6): 419-426.
  25. Christoph T, De Vry J, Schiene K, Tallarida RJ, Tzschentke TM. Synergistic antihypersensitive effects of pregabalin and tapentadol in a rat model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2011; 666 (1-3): 72-79.
  26. Giorgi M. Tramadol and tapentadol hydrochloride: an old and a novel atypical opioid drug. An overview on their present applications. *Med Weter*. 2012; 68 (11): 643-646.
  27. Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, Eichenbaum G, Englberger W, Flores CM et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13 (10): 1437-1449.
  28. Candiotti KA, Gitlin MC. Review of the effect of opioid-related side effects on the undertreatment of moderate to severe chronic non-cancer pain: tapentadol, a step toward a solution? *Curr Med Res Opin*. 2010; 26 (7): 1677-1684.
  29. Cepeda MS, Fife D, Ma Q, Ryan PB. Comparison of the risks of opioid abuse or dependence between tapentadol and oxycodone: results from a cohort study. *J Pain*. 2013; 14 (10): 1227-1241.