

Evaluación del impacto de los gabapentinoides en la salud del sueño en pacientes con dolor neuropático crónico: revisión sistemática y metaanálisis

Evaluating the impact of gabapentinoids on sleep health in patients with chronic neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis

Publicado originalmente en la Revista Pain 2020; 161(3): 476–490

Traducción: Dra. Tania Acosta

Daniel Kapustin^a, Anuj Bhatia^{b,c,d}, Aidan McParland^a, Aditya Trivedi^e, Alexandra Davidson^a, Richard Brull^{b,c}, Mandeep Singh^{b,c,*}

Resumen

El dolor crónico neuropático (DN) es debilitante e impacta en la salud del sueño y en la calidad de vida. Se ha demostrado que el tratamiento con gabapentinoides (GB) reduce el dolor, pero sus efectos en la salud del sueño no se han evaluado de forma sistemática. El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis fue evaluar la relación entre la dosis y duración de la terapia con GB con la calidad del sueño, la somnolencia diurna y la intensidad del dolor en pacientes con DN. Se planificaron comparaciones de subgrupos para GB de dosis alta versus dosis baja, donde se utilizaron 300 mg por día o más de pregabalina para clasificar la terapia de dosis alta. Los datos del ensayo se separaron por una duración menor a 6 semanas y de 6 semanas o más. Se incluyeron veinte ensayos controlados aleatorizados. Las medidas de resultado primarias incluyeron la interferencia del sueño relacionada con el dolor y la incidencia de somnolencia diurna. Los resultados secundarios incluyeron puntuaciones diarias de dolor (escala de calificación numérica de 0 a 10) y la impresión global de cambio por parte del paciente. Se observó una mejora significativa en la calidad del sueño después de 6 semanas de tratamiento con GB en comparación con el placebo (diferencia de medias estandarizadas de 0,39; intervalo de confianza del 95%: 0,32-0,46 P < 0,001). Se observó un aumento de la somnolencia diurna entre todos los grupos tratados con GB en comparación con el placebo. Entre los pacientes tratados también hubo una tendencia a informar una mejora de las puntuaciones de la impresión global de cambio. Las puntuaciones de dolor disminuyeron significativamente en los pacientes después de 6 semanas de tratamiento (P < 0,001) y en los ensayos de menos de 6 semanas (P = 0,017), en comparación con el placebo. Nuestros datos demuestran que los GB tienen un impacto positivo en la salud del sueño, la calidad de vida y el dolor en pacientes con síndromes de DN. Sin embargo, estos beneficios se obtienen a expensas de la somnolencia diurna.

Palabras clave:

Gabapentinoides, Dolor neuropático, Neuralgia post-herpética, Neuropatía diabética periférica, Salud del sueño, Calidad del sueño, Somnolencia, Calidad de vida.

Abstract

Chronic neuropathic pain (NP) is debilitating and impacts sleep health and quality of life. Treatment with gabapentinoids (GBs) has been shown to reduce pain, but its effects on sleep health have not been systematically evaluated. The objective of this systematic review and meta-analysis was to assess the relationship between GB therapy dose and duration on sleep quality, daytime somnolence, and intensity of pain in patients with NP. Subgroup comparisons were planned for high- vs low-dose GBs, where 300 mg per day or more of pregabalin was used to classify high-dose therapy. Trial data were segregated by duration less than 6 weeks and 6 weeks or greater. Twenty randomized controlled trials were included. Primary outcome measures included pain-related sleep interference and incidence of daytime somnolence. Secondary outcomes included daily pain scores (numerical rating scale 0-10) and patient global impression of change. Significant improvement in sleep quality was observed after 6 weeks of GB treatment when compared with placebo (standardized mean difference 0.39, 95% confidence interval 0.32-0.46 P, 0.001). Increased daytime somnolence was observed among all GB-treated groups when compared with placebo. Treated patients were also more likely to report improvement of patient global impression of change scores. Pain scores decreased significantly in patients both after 6 weeks of treatment (P, 0.001) and in trials less than 6 weeks (P = 0.017) when compared with placebo. Our data demonstrate that GBs have a positive impact on sleep health, quality of life, and pain in patients with NP syndromes. However, these benefits come at the expense of daytime somnolence.

Keywords: Gabapentinoids, Neuropathic pain, Post-herpetic neuralgia, Diabetic peripheral neuropathy, Sleep health, Sleep quality, Sleepiness, Quality of life

Los patrocinios o los intereses en competencia que pueden ser relevantes para el contenido se describen al final de este artículo.

a. Universidad de Toronto, Facultad de Medicina, Toronto, ON, Canadá,

b. Departamento de Anestesia y Medicina del Dolor, Women's College Hospital, Toronto, ON, Canadá,

- c. Departamento de Anestesia y Medicina del Dolor, Toronto Western Hospital, Universidad Health Network, Universidad de Toronto, Toronto, ON, Canadá,
d. Instituto de Gestión y Evaluación de Políticas de Salud, Universidad de Toronto, Toronto, ON, Canadá,
e. Departamento de Química, Universidad McMaster, Hamilton, ON, Canadá

*Autor para correspondencia. Dirección: Departamento de Anestesia, Women's College Hospital y Toronto Western Hospital, Universidad Health Network, 399 Bathurst St, McL 2-405, Toronto, ON M5T 2S8, Canadá.

Tel: 11-416-603-5118; fax: 11-4166036494. Dirección de correo electrónico: mandeep.singh@uhn.ca (M. Singh). El contenido digital complementario está disponible para este artículo. Las citas de URL directas aparecen en el texto impreso y se proporcionan en las versiones HTML y PDF de este artículo en el sitio web de la revista (www.painjournalonline.com).

PAIN 161 (2020) 476-490

© 2019 Asociación Internacional para el Estudio del Dolor <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001743>

1. Introducción

El dolor neuropático (DN) es una condición debilitante que resulta de lesiones o enfermedades que afectan el sistema somatosensitivo.¹⁸ El dolor neuropático afecta aproximadamente al 10% de la población¹⁰ y su manifestación más común es la neuropatía periférica. La neuralgia postherpética (NPH) y la neuropatía diabética dolorosa (NDD) son las dos afecciones mejor caracterizadas de dolor neuropático periférico (DNP). Estos síndromes de dolor crónico se caracterizan por dolor dermatómico, parestesia y ganancia o déficit sensorial. A pesar de la alta prevalencia de los síndromes de DNP, las opciones terapéuticas actuales para el tratamiento son limitadas. Las estrategias de farmacoterapia para el manejo del dolor incluyen antidepresivos, gabapentinoides (GB) y otros anticonvulsivos, opioides o anestésicos locales.³⁷

En vista del reciente aumento de la tasa de mortalidad relacionada con los opioides²⁷ y la preocupación por los efectos secundarios relacionados con los mismos, existe un mayor interés en el uso de medicamentos no opioides para el tratamiento del dolor. Los análogos del ácido g-aminobutírico (GABA) gabapentina y pregabalina, comúnmente conocidos como GB, son una alternativa eficaz a los opioides dada su eficacia analgésica y efectos positivos sobre la salud del sueño.^{17, 55} La eficacia de los GB para reducir el DN, la reversibilidad de su efectos adversos y su capacidad para ser un componente de la terapia multimodal ha dado como resultado

la recomendación de estos medicamentos como terapia de primera línea para el DN.²⁰

La alteración del sueño es una comorbilidad común y significativa del DN.¹³ Dado que el DN suele empeorar durante la noche, los pacientes suelen informar sobre la interferencia del sueño asociada al dolor.¹⁷ Evidencia reciente también ha sugerido una relación bidireccional entre la alteración del sueño y las reducciones posteriores en la tolerancia al dolor, lo que resulta en una exacerbación cíclica tanto del dolor crónico como de la alteración del sueño.^{44, 45}

A pesar de que varios ensayos controlados aleatorizados (ECA) han examinado los efectos de los GB en el manejo del dolor y en la salud del sueño en síndromes de DNP, no hubo intento de evaluar la relación entre la dosis de GB o la duración del tratamiento en estas medidas de resultado. Por lo tanto, una revisión sistemática y un metaanálisis (RS-MA) de este tema ayudarían a aclarar los beneficios y los efectos secundarios de la terapia con GB en los síndromes de DNP. Por lo tanto, el objetivo de esta RS-MA fue evaluar los efectos de la dosis y la duración de la terapia con GB sobre la salud del sueño, la somnolencia diurna y el control del dolor en comparación con placebo en pacientes con NPH y NDD.

2. Métodos

2.1. Estrategia de búsqueda

La revisión actual se diseñó y preparó de acuerdo con las pautas de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis).³⁵ La estrategia de búsqueda se llevó a cabo con la ayuda de un bibliotecario médico experto. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando múltiples fuentes, incluidos MEDLINE, MEDLINE In-Process /epubs, Embase, CCTR, CDSR, Biosys Previews, Web of Science, Scopus, PubMed-not-MEDLINE, Clinicaltrials.gov y WHO ICTRP, entre 1995 y el 3 de mayo de 2017 (Complementario 1, disponible como contenido digital complementario en <http://links.lww.com/PAIN/A902>). La búsqueda se restringió a artículos escritos en inglés y se limitó a estudios en los que participaron únicamente seres humanos. Los títulos y resúmenes fueron escaneados de forma

independiente por 2 autores para identificar los artículos que contienen datos epidemiológicos, y luego, se obtuvo el texto completo de los artículos relevantes y se revisaron para los criterios de elegibilidad. Se realizaron búsquedas manuales en listas de referencias y textos para obtener más estudios, y se realizó una búsqueda en línea de datos no publicados. Cualquier desacuerdo se manejó consultando con los autores principales (M.S. y A.B.). Este estudio se registró en PROSPERO ID: CRD42017074255 (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=574255), una base de datos internacional de revisiones sistemáticas registradas de forma prospectiva con un resultado relacionado con la salud.

2.2. Criterios de selección

Después de eliminar los estudios duplicados, se examinaron los títulos y los resúmenes según nuestros criterios de selección. Los estudios se consideraron elegibles si cumplían con los siguientes criterios de inclusión: (1) ECA, (2) pacientes con diagnósticos de NPH o neuropatía periférica diabética (NPD), (3) pacientes que recibieron gabapentinoides para el tratamiento del DN con el grupo comparador que recibió placebo y (4) el sueño debe haberse registrado como resultado. Se realizó la extracción de datos de variables y resultados predeterminados para todos los estudios incluidos. Se seleccionaron las etiologías de NPH y NPD para el análisis a fin de reducir la heterogeneidad de los pacientes y debido al predominio de ensayos que evalúan la terapia con GB en pacientes con estos diagnósticos.

Para esta revisión, solo se consideraron los ECA que compararon los efectos de la gabapentina o pregabalina versus placebo. Se incluyeron ensayos con un período de seguimiento de al menos 2 semanas después del inicio del tratamiento.

2.2.1. Participantes

En esta RS-MA solo se incluyeron ensayos en humanos, en sujetos mayores de 18 años con DN durante al menos 3 meses.

2.2.2. Intervención

La intervención incluyó la administración de pregabalina o gabapentina durante al menos 2 semanas. Los comparadores incluyeron placebo

solo o placebo y regímenes de terapia con GB con estratificación de dosis. En el caso de ensayos extendidos abiertos después del período de ECA, solo se utilizaron los resultados de ECA para esta revisión. Las dosis de gabapentina utilizadas se convirtieron a dosis equivalentes de pregabalina utilizando una proporción validada de 6:1.^{26, 56} Se planificaron comparaciones de subgrupos para GB de dosis alta versus dosis baja. Se utilizó un límite de dosis diaria de 300 mg de pregabalina o más (o 1800 mg de gabapentina) para clasificar los GB en dosis altas. Los datos de los ensayos se separaron por duración del ECA (tratamiento), < 6 semanas o \geq 6 semanas.

2.2.3. Resultados

Las medidas de resultado primarias para la salud del sueño fueron la interferencia del sueño relacionada con el dolor, informada por el paciente, y la incidencia de somnolencia diurna como un evento adverso (EA). La interferencia del sueño se registró como entradas diarias a partir del ingreso al estudio, se registró usando una escala de calificación numérica (ECN) de 11 puntos (calificación numérica de 0 [sin dolor o sin interferencia del sueño] -10 [el peor dolor posible o interferencia extrema del sueño]). También se incluyeron escalas validadas que evaluaban la calidad del sueño. Los resultados secundarios evaluados incluyeron puntuaciones de dolor diario (ECN de 11 puntos) e impresión global de cambio por parte del paciente (IGCP; una medida de la mejora clínica) y la calidad de vida evaluadas por el paciente y la Escala de sueño del estudio Medical Outcomes (Escala de Sueño (MOS); un cuestionario validado de 12 ítems que se utiliza para medir la influencia del sueño en la calidad de vida relacionada con la salud).

2.3. Extracción y síntesis de datos

La información general extraída de cada estudio elegible incluyó título, autores, fecha de publicación, país de origen y tipo de estudio. La información específica para cada población de estudio extraída de forma independiente incluyó datos demográficos de la población, incluido el tamaño de la muestra, la distribución por sexo y edad, el estado de DN evaluado, la duración y la

dosis del tratamiento y los medicamentos concomitantes permitidos para el uso en cada estudio. Además, las siguientes medidas de resultado también se extrajeron de forma independiente de los estudios elegibles: resultados de la medición del dolor, puntuaciones de interferencia del sueño relacionadas con el dolor, datos de la Escala de Sueño MOS, puntuaciones de IGCP e incidencia de somnolencia como EA. En caso de faltante de datos (como el número total de participantes, datos demográficos, detalles de los abandonos o desviación del protocolo), se estableció contacto con los autores de los estudios primarios para solicitar los datos faltantes. Si no se informa, la DE se convirtió manualmente a partir de los intervalos de confianza (IC) o los valores de ES. Los valores medios no informados numéricamente se extrajeron mediante digitalización gráfica.⁴ En los estudios en los que se proporcionaron puntuaciones iniciales de sueño o dolor sin DE, se evaluaron las diferencias medias posteriores a la intervención con la DE. Los datos continuos se resumieron como media con DE siempre que fue posible.

2.4. Análisis

El metaanálisis se realizó mediante el modelo de efectos aleatorios (Mantel-Haenszel) de un software de metaanálisis estándar.³ Para los resultados continuos, se calcularon las diferencias de medias estandarizadas y los IC del 95%. Para los resultados binarios, se calcularon las razones de probabilidades (RP/OR) con los IC del 95%. Se evaluaron los datos iniciales y los resultados posteriores al tratamiento para la calidad del sueño, la somnolencia, la IGCP y las puntuaciones de dolor para comparar las diferencias entre las intervenciones con pregabalina y placebo.

El metaanálisis se estratificó según la duración del tratamiento (menor o mayor de seis semanas) y la dosis (dosis alta o baja). Las puntuaciones de dolor se expresaron en una ECN de 11 puntos. La somnolencia se registró como la incidencia porcentual de pacientes que experimentaban somnolencia diurna excesiva, somnolencia al despertar, somnolencia diurna, disminución del estado de alerta al levantarse o debilidad al despertar.

Se realizó un análisis de metarregresión ponde-

rado por el inverso de la varianza para investigar la asociación con el uso de comedicación en los estudios que informan estos datos. Los medicamentos de interés incluyeron opioides (cualquier opioide permitido concomitantemente con la intervención del ensayo), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) y antidepresivos tricíclicos (ATC), cuando corresponda. Incluimos una variable categórica de clase de fármaco en el modelo de metarregresión y realizamos un análisis de metarregresión estratificado por clase de fármaco. Se utilizó la estadística R2 para medir la proporción de variabilidad en la medida de resultado explicada por el modelo estadístico.

2.5. Evaluación del riesgo de sesgo

La calidad de los artículos incluidos en el estudio se evaluó mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo.²⁴ Para cada criterio, "bajo" indica un riesgo bajo de sesgo, "alto" representa un riesgo alto de sesgo y "incierto" indica que no hubo información suficiente para juzgar el grado de riesgo de sesgo. Los dominios utilizados incluyeron generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos de resultado incompletos, informe selectivo de resultados y otros sesgos potenciales. La clasificación de sesgo general como bajo, incierto o alto se realizó mediante el siguiente método: como bajo (ensayos con un alto riesgo de sesgo en hasta un dominio, sin preocupaciones metodológicas significativas), moderado (ensayos con un alto riesgo de sesgo en 2 dominios) y alto (ensayos con alto riesgo de sesgo en 3 o más dominios).

2.6. Evaluación de la heterogeneidad y el sesgo de publicación

La heterogeneidad entre los estudios se evaluó cualitativamente (población de pacientes, riesgo de sesgo y medidas de resultado informadas) y cuantitativamente mediante la prueba Q y la estadística I2 de Higgins para la cuantificación (un valor del 0% indica que no se observa heterogeneidad y los valores más grandes muestran una heterogeneidad creciente). Los

efectos medios estimados para cada estudio se calcularon con el ES respectivo y luego se evaluaron los efectos combinados. Un valor de P de 0,05 se consideró significativo para el análisis. El sesgo de publicación se evaluó mediante el método de corte y relleno de Duval y Tweedie, la intersección de regresión de Egger y la inspección visual de los gráficos de embudo (funnel plots) para los resultados primarios.

2.7. Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia para los resultados primarios se evaluó mediante los criterios GRADE.¹¹ La evidencia se clasificó como muy baja, baja, moderada o de alta calidad, determinada por el riesgo de sesgo, la inconsistencia de los resultados entre los estudios, la indirecta de la evidencia disponible, la imprecisión de los resultados y el sesgo de publicación. Las preguntas principales que se abordaron incluyeron (1) la eficacia terapéutica de los GB en la alteración de la salud del sueño; (2) grado de somnolencia diurna como efecto secundario; (3) la mejoría calificada por el paciente en los síntomas clínicos, las limitaciones de la actividad y la calidad de vida global; y (4) la eficacia analgésica de los GB. Estos efectos se evaluaron en menos o más de 6 semanas después del inicio del tratamiento con GB.

3. Resultados

De los 3531 estudios examinados, veinte ECA que incluyeron a 5580 pacientes (placebo: 2107 pacientes; GB: 3473 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión.^{1, 2, 15, 21, 23, 25, 29, 31, 32, 36, 40, 42, 43, 46-48, 50, 54, 58, 60}

La duración de los estudios varió entre 4 y 19 semanas, con una duración media de los estudios de $9 \pm 3,5$ semanas. Cuatro estudios^{2, 42, 47, 60} evaluaron el uso de gabapentina, y los 16 estudios restantes evaluaron el uso de pregabalina en DN diabético y postherpético. De los estudios que incluyeron gabapentinoides, 3 incluyeron terapia de dosis alta y 2 incluyeron terapia de dosis baja (Tabla 1). De los 16 estudios restantes que evaluaron la pregabalina, 10 incluyeron terapia de dosis alta y 10 incluyeron terapia de dosis baja (Tabla 1).

Entre los estudios incluidos, el diagnóstico de DN se determinó mediante criterios clínicos (como presencia de hiperalgesia, entumecimiento y alodinia) con una duración de los síntomas de más de 3 meses. Los criterios de exclusión entre los estudios fueron bastante similares y todos los estudios excluyeron a los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/minuto o con enfermedad de órganos diana clínicamente inestable, así como a los pacientes que se habían sometido a tratamiento quirúrgico previo para DN.

Los GB se utilizaron como analgésicos primarios para DN con la tolerancia para medicamentos complementarios (Tabla 1). El setenta por ciento de los estudios permitieron el uso concomitante de acetaminofén o antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y seis estudios (30%) permitieron el uso de medicamentos opioides concomitantes (Tabla 1).

3.1. Riesgo de sesgo

El riesgo general de sesgo en los estudios incluidos fue moderado. Todos los estudios demostraron un bajo riesgo de sesgo en el informe de datos, la provisión de datos de los resultados, el cegamiento de los resultados y el cegamiento tanto del sujeto como del evaluador (Figura 1). Seis estudios (30%) no especificaron la metodología de distribución de grupos de sujetos y nueve estudios (45%) no especificaron el método de ocultamiento de la asignación, lo que genera un riesgo de sesgo de selección poco claro. Dieciocho estudios (90%) demostraron un sesgo financiero debido a la coautoría de los empleados de la agencia patrocinadora.

3.2. Resultado primario: calidad del sueño

Trece estudios^{1, 2, 15, 25, 29, 40, 43, 46-48, 54, 58, 60} proporcionaron datos adecuados para su inclusión en el metanálisis de los datos de la ECN de interferencia del sueño.

3.3. Calidad del sueño para una duración del estudio inferior a 6 semanas

A las 6 semanas (Fig.2), dosis mayores de GB (n=1) produjeron mejoras significativas en las puntuaciones de interferencia del sueño (diferen-

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis.

Estudio	País	Estado del dolor	Medicamento	Número de pacientes	Intervención (dosis equivalente pregabalina)	Grupo control	Resultados	Medicación concomitante	Seguimiento
Arezzo et al. ¹	EE.UU.	NPD	PGB	Alta dosis (n=82)	600 mg/día	Placebo (n=85)	1, 2, 3, 4	3, 4	13 semanas
Backonja et al. ²	EE.UU.	NPD	GP	Alta dosis (n=82)	600 mg/día	Placebo (n=80)	1, 2, 3, 4	3, 4	8 semanas
Dworkin et al. ¹⁵	EE.UU.	NPH	PGB	Alta dosis (n=89)	500 mg/día	Placebo (n=84)	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	8 semanas
Freynhagen et al. ²¹	Europa	Combinado	PGB	ARSENAL de alta dosis 1 (n=141) ARSENAL de alta dosis 2 (n=132)	ARSENAL de alta dosis 1:(dosificación flexible): 370 mg/día ARSENAL de alta dosis 1:(dosificación fija): 480 mg/día	Placebo (n=65)	1, 2, 3, 4, 5	3, 4	12 semanas
Guan et al. ²³	China	Combinado	PGB	Alta dosis (n=206)	470 mg/día	Placebo (n=102)	1, 3	3, 4	8 semanas
Huffman et al. ²⁵	16 países*	NPH	PGB	Dosis alta (n=208)	500 mg/día	Placebo (n=205)	1, 2, 3, 4, 5	3, 4	19 semanas
Krcevski et al. ²⁹	Eslovenia	NPH	PGB	Dosis baja (n=14)	150 mg/día	Placebo (n=15)	1, 2, 3	1	4 semanas
Lesser et al. ³¹	EE.UU.	NPD	PGB	ARSENAL de dosis baja 1 (n=77) ARSENAL de dosis baja 2 (n=81) Dosis alta: (n=82)	ARSENAL de dosis baja 1: 75 mg/día ARSENAL de dosis baja 2: 300 mg/día	Placebo (n=97)	1, 2, 3, 4	3,4	5 semanas

					Dosis alta: 600 mg/día				
Liu et al. ³²	China	NPH	PGB	Dosis baja (n=111)	300 mg/día	Placebo (n=109)	1, 3, 4, 5	3,4	8 semanas
Moon et al. ³⁶	Corea	Combinado	PGB	Dosis alta (n=162)	400 mg/día	Placebo (n=78)	1	1, 2, 3, 4	8 semanas
Raskin et al. ⁴⁰	EE.UU.	NPD	PGB	Dosis baja (n=272)	300 mg/día	Placebo (n=276)	1, 2, 3	4	6 semanas
Rice y Maton. ⁴²	Corea	NPH	GP	Dosis baja (n=115)	Dosis baja: 300 mg/día	Placebo (n=111)	1, 3, 4	1, 2, 3, 4	8 semanas
Richter et al. ⁴³	EE.UU. y Canadá	NPD	PGB	Dosis baja (n=79)	Dosis baja: 150 mg/día	Placebo (n=82)	1, 2, 3, 4	3,4	6 semanas
Rosenstock et al. ⁴⁶	EE.UU.	NPD	PGB	Dosis baja (n=75)	300 mg/día	Placebo (n=69)	1, 2, 3, 4	3,4	8 semanas
Rowbotham et al. ⁴⁷	EE.UU.	NPH	GP	Dosis alta (n=109)	500 mg/día	Placebo (n=116)	1, 2, 3	1,2	8 semanas
Sabatowski et al. ⁴⁸	Europa y Australia	NPH	PGB	ARSENAL dosis baja 1 (n=81)	ARSENAL dosis baja 1: 150 mg/día	Placebo (n=81)	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	8 semanas
Satoh et al. ⁵⁰	Japón	NPD	PGB	Dosis baja (n=134)	Dosis baja: 300 mg/día	Placebo (n=135)	1, 3, 5	Poco claro	13 semanas
Tolle et al. ⁵⁴	Europa	NPD	PGB	ARSENAL de dosis baja 1 (n=96)	ARSENAL de dosis baja 1: 150 mg/día	Placebo (n=93)	1, 2, 3, 4	3	12 semanas

				ARSENAL de dosis baja 2 (n=96) Dosis alta (n=90)	ARSENAL de dosis baja 2: 300/día Alta dosis: 600 mg/día				
VanSechter et al. ⁵⁶	Europa y Australia	NPH	PGB	Arsenal de baja dosis 1: (n=87) Arsenal de baja dosis 2: (n=98) Dosis alta (n=90)	ARSENAL de baja dosis 1 (150 mg/día) Arsenal de baja dosis 2: (300 mg/día) Dosis alta: 600 mg/día	Placebo (n=93)	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	13 semanas
Wallace et al. ⁶⁰	EE.UU.	NPH	GP	Arsenal de dosis baja 1 (n=137) Arsenal de dosis baja 2 (n=136)	Arsenal de dosis baja 1: 300 mg/día (Dosaje BID) Arsenal de dosis baja 2: 300 mg/día (Dosaje QID)	Placebo (n=134)	1, 2, 3, 4	2, 3, 4	10 semanas

Resultados: 1, ECN (Escala de Calificación Numérica) del dolor; 2, ECN del sueño; 3, somnolencia diurna; 4, IGCP; y 5, Escala de Sueño MOS.

Medicamentos: 1, opioides; 2, ATC; 3, ISRS / IRSN; y 4, AINE.

* Bulgaria, Colombia, Croacia, República Checa, Dinamarca, Alemania, Hong Kong, India, Polonia, Rusia, Serbia, Eslovaquia, Sudáfrica, Suecia, Taiwán, Ucrania y Estados Unidos.

NPD, neuropatía periférica diabética; GP, gabapentinoides; PGB, pregabalina; IGCP, impresión global de cambio del paciente; NPH, neuralgia postherpética; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; IRSN, inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina; ATC, antidepresivos tricíclicos.

cia de medias estandarizada (DME) 0,57; IC del 95%: 0,25 a 0,88; $P < 0,001$) en comparación con placebo. Entre los estudios de dosis bajas, no se observó una mejora significativa.

3.4. Calidad del sueño para la duración del estudio de 6 semanas o más

Entre los estudios de 6 semanas o más de duración^{1, 2, 15, 25, 46-48, 54, 58, 60} (Fig.3, $n = 10$), los pacientes tratados con GB demostraron una mejora en las puntuaciones de interferencia del sueño en comparación con placebo tanto en estudios de dosis baja (DME 0,34; IC del 95%: 0,187 a 0,50; $P < 0,001$) como en estudios de dosis alta (DME 0,48; IC del 95%: 0,33 a 0,52; $P < 0,001$). De los estudios de dosis bajas, el 33% (3/9) demostró una clara mejoría en la ECN de interferencia del sueño entre los pacientes tratados en comparación con el placebo. Entre los estudios de dosis altas, el 86% (6/7) demostró una mejora en la ECN de interferencia del sueño entre los pacientes tratados en comparación con el placebo. Un total de 5 estudios^{15, 21, 25, 32, 50} incluyeron además informes sobre los resultados de Escala de Sueño MOS; sin embargo, estos no se combinaron debido a los datos limitados. Los 5 estudios informaron mejoras significativas en los resultados de la subescala, incluidos los trastornos del sueño, la cantidad de sueño y los problemas del sueño entre los pacientes tratados con GB en comparación con el placebo (Tabla 2).

3.5. Resultado primario: somnolencia diurna

Los 20 estudios informaron sobre la incidencia de somnolencia diurna como EA tanto en el grupo GB como en el grupo placebo.

A las 6 semanas (Fig.4, $n = 4$), tanto los grupos de dosis baja (RP 3,1, IC del 95% 1,51-6,42, $P = 0,002$) como de dosis alta (RP 8,15, IC del 95% 3,53-18,8, $P < 0,001$) de GB demostraron aumentos significativos en la somnolencia como EA. Entre los estudios con una duración de 6 semanas o más (Fig.5, $n = 16$), tanto los grupos de dosis baja (RP 2,27; IC del 95%: 1,61- 3,21, $P < 0,001$) como los grupos de dosis alta de GB (RP 5,5, IC del 95% 3,96 a 7,64, $P < 0,001$) demostraron aumentos significativos en la somnolencia diurna como EA.

3.6. Impresión global de cambio por parte del paciente

Un total de 14 estudios (Figuras 6 y 7) informaron resultados de IGCP. Dos estudios informaron resultados dentro de las 6 semanas,^{31, 43} y 12 estudios informaron resultados después de 6 semanas.^{1, 2, 15, 21, 25, 32, 42, 46, 48, 54, 58, 60}

3.7. Impresión global de cambio por parte del paciente en menos de 6 semanas

La dosis alta de GB resultó en una mejora significativa demostrada en las puntuaciones de IGCP en menos de 6 semanas en comparación con el placebo (RP 6,4; IC del 95% 3,7-11,1; $P < 0,001$).

3.8. Impresión global de cambio por parte del paciente en 6 semanas o más

Tanto los grupos de dosis baja (RP 2,06, IC del 95% 1,72-2,48, $P < 0,001$) como de dosis alta de GB (RP 3,26, IC del 95% 2,32-4,59, $P < 0,001$) demostraron una mejora significativa en los resultados de la IGCP en comparación con el placebo. Aunque el 64% (7/11) de las comparaciones en el grupo de dosis baja demostró aumentos significativos en las puntuaciones de IGCP, el 100% (9/9) de las comparaciones entre el grupo de dosis alta demostró una mejora significativa.

3.9. Puntuaciones de dolor

Todos los estudios evaluados proporcionaron datos adecuados para el análisis del dolor mediante ECN para el metaanálisis.

3.10. Puntuaciones de dolor en menos de 6 semanas

Cuatro estudios^{29, 31, 40, 43} (20%) informaron puntuaciones de dolor a las 6 semanas (Fig.8), donde los regímenes de tratamiento combinados de dosis baja y alta dieron como resultado una mejora significativa de las puntuaciones de dolor al finalizar el estudio en el grupo de GB en comparación con placebo (DME 0,23; IC del 95% 0,042-0,42; $P = 0,017$). De estos estudios, las comparaciones arrojaron reducciones significativas en la puntuación del dolor que favorecían al grupo de GB (3/7) o ninguna diferencia significativa entre GB y placebo (4/7).

	Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización)	Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Datos de resultado incompletos (sesgo de deserción)	Informe selectivo (sesgo de informe)	Otro sesgo
Arezzo 2	+	+	+	+	+	+	-
Backonja 1998	+	+	+	+	+	+	-
Dworkin 2003	+	+	+	+	+	+	-
Freynhagen 2005	?	?	+	+	+	+	-
Guan 2011	?	?	+	+	+	+	-
Huffman 2016	+	?	+	+	+	+	-
Krcesvski Skvarc 2010	?	?	+	+	+	+	+
Lesser 2004	+	+	+	+	+	+	-
Liu 2017	+	?	+	+	+	+	+
Moon 2010	+	+	+	+	+	+	-
Raskin 2016	+	?	+	+	+	+	-
Rice 2001	+	+	+	+	+	+	-
Richter 2005	+	+	+	+	+	+	-
Rosenstock 2004	+	+	+	+	+	+	-
Rowbotham 1998	+	+	+	+	+	+	-
Sabatowski 2004	+	+	+	+	+	+	-
Satoh, 2011	?	?	+	+	+	+	-
Tolle 2008	?	?	+	+	+	+	-
vanSeventer 2007	?	?	+	+	+	+	-
Wallace 2010	+	+	+	+	+	+	-

Figura 1. Tabla de resumen del riesgo de sesgo de Cochrane entre los ensayos que evalúan los efectos de los gabapentinoideos en el tratamiento del dolor neuropático y la interferencia del sueño relacionada con el dolor.

De los estudios que demostraron una mejora con la terapia con GB, el 67% involucró un tratamiento de dosis alta (2/3).

3.11. Puntuaciones de dolor de más de 6 semanas
 Tanto los regímenes de tratamiento de dosis baja (DME 0,41; IC del 95%: 0,27-0,66; $P < 0,001$) como de dosis alta (DME 0,54; IC del 95%: 0,43-0,66; $P < 0,001$), dieron como resultado una mejora significativa de las puntuaciones de dolor al finalizar el estudio en el grupo GB en comparación con placebo (Fig. 9). Entre el grupo de dosis baja, el 75% (9/12) de las comparaciones demostró una mejoría con la terapia con GB, mientras que el 92% (12/13) de las comparaciones entre el grupo de dosis alta demostró una mejora significativa a favor de la terapia con GB.

3.12. Heterogeneidad

Las estadísticas I^2 para resultados primarios y secundarios se informan en los recursos complementarios (Tabla A), disponibles como contenido digital complementario en <http://links.lww.com/PAIN/A902>.

Las estadísticas I^2 para el metaanálisis de las puntuaciones de la ECN para dolor para ambos estudios, < 6 semanas y $> ó = 6$ semanas, fueron del 64%.

Los valores de I^2 para las puntuaciones de la ECN para trastornos del sueño entre ambos estudios, < 6 semanas y $> ó = 6$ semanas, fueron del 75% y 43%, respectivamente. Estos resultados representan una heterogeneidad de moderada a sustancial. La evaluación cualitativa indicó que varias características del estudio contribuyeron a la heterogeneidad, incluida la variabilidad de la dosis, la estratificación de los datos utilizando un límite de 6 semanas y las diferencias de los pacientes en la duración del DN y la severidad.

Para investigar más profundamente la heterogeneidad, se realizó una metarregresión para evaluar el impacto del uso de comedicación. Los datos de comedicación para opioides, antidepresivos y ATC no explicaron la variabilidad observada en asociación con el uso de GB, como lo señalan las estadísticas R^2 presentadas en la Tabla complementaria A, disponible como contenido digital complementario en

Calidad del sueño Menos de 6 semanas

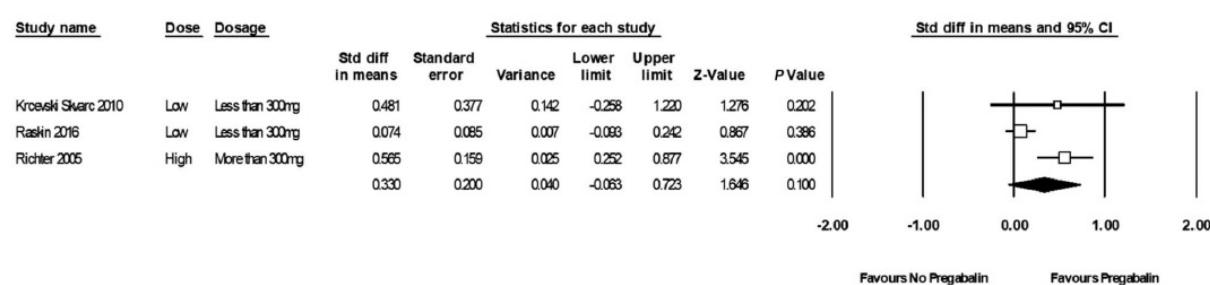
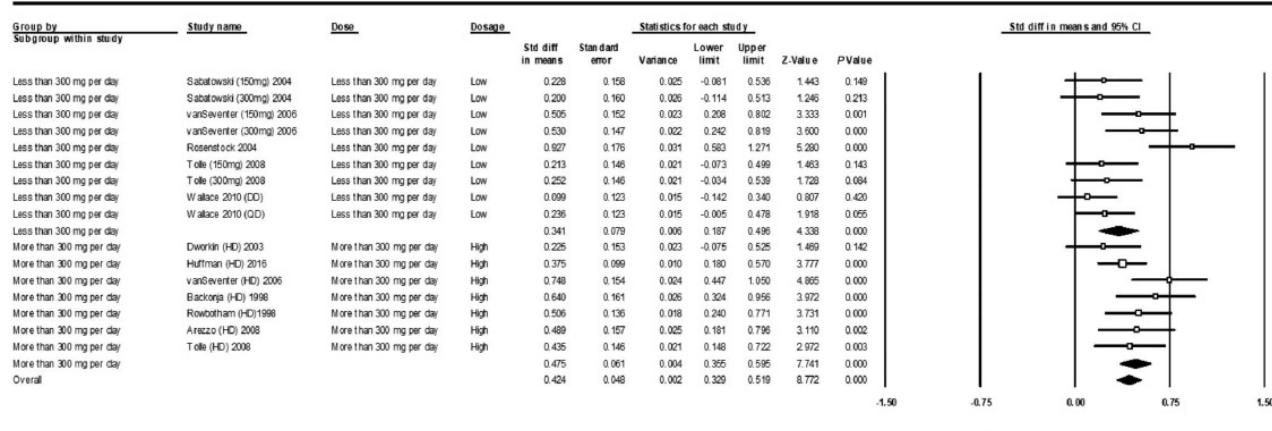


Figura 2. Diagrama de bosque que representa los efectos agrupados de los gabapentinoïdes en las puntuaciones de interferencia del sueño relacionadas con el dolor en ensayos de corta duración

Calidad del sueño más de 6 semanas



La heterogeneidad que describe los tamaños del efecto estimados para GB frente a la terapia con placebo no cambió significativamente después de controlar los medicamentos concomitantes (consulte los resultados de R2 para modelos univariados en la Tabla complementaria A, disponible como contenido digital complementario en <http://links.lww.com/PAIN/A902>).

3.13. El sesgo de publicación

Evaluamos la probabilidad de sesgo de publicación en ensayos sobre gabapentina en DN. Entre los resultados primarios y secundarios evaluados, los datos del gráfico de embudo fueron simétricos en la inspección visual. La prueba de Egger de la intersección para los resultados del sueño en > 6 semanas (sesgo = 3,91, IC del 95% 21,32 a 9,16, $P = 0,13$) y < 6

semanas (sesgo = 2,45, IC del 95% 228,0 a 32,9, $P = 0,49$), sugirió la ausencia de sesgo de publicación con respecto a los resultados del sueño. La prueba de Egger de la intersección para las puntuaciones de dolor en > 6 semanas (sesgo = 5,6, IC del 95% 0,95-10,2, $P = 0,02$) y < 6 semanas (sesgo = 1,74, IC del 95% 23,02 a 6,50, $P = 0,39$) indicó asimetría en el gráfico en embudo para los resultados del dolor en > 6 semanas y posible sesgo de publicación. El sesgo de publicación para las puntuaciones de dolor en > 6 semanas se exploró más profundamente mediante el método de corte y relleno de Duval y Tweedie para estimar el tamaño del efecto de los estudios faltantes. El tamaño del efecto combinado inicial fue de 0,48. El procedimiento recortó 2 estudios con un tamaño del efecto corregido por sesgo de 0,44.

Este hallazgo sugiere una sobreestimación potencialmente leve del tamaño del efecto debido al sesgo de publicación.

3.14. “GRADE” de evidencia

Mediante el uso de los criterios GRADE, la evaluación de la calidad se determinó por el riesgo de sesgo, la inconsistencia de los resultados entre los estudios, el carácter indirecto de la evidencia disponible, la imprecisión de los resultados y el sesgo de publicación. Para la evaluación de la calidad de los resultados del sueño, la falta de cuestionarios validados para evaluar la calidad del sueño resultó en el carácter indirecto de esta medida de resultado. En 18 estudios, notamos la presencia de posibles conflictos de intereses financieros (Fig. 1). Además, siete estudios no describieron adecuadamente la generación de secuencias aleatorias y la metodología de ocultamiento de la asignación (Tabla 3). De acuerdo con las directrices GRADE, dado el tamaño sustancial de la muestra, la ausencia de fuentes metodológicas claras de sesgo y el análisis del riesgo de sesgo de publicación, el riesgo general de sesgo no se consideró grave.¹⁷

En general, nuestros datos demuestran que los GB se asocian con mejoras en la calidad del sueño (calidad de evidencia GRADE: moderada), la percepción de cambio por parte del paciente positivo (calidad de evidencia GRADE: alta) y la calidad del control del dolor (calidad de evidencia GRADE: alta). Sin embargo, estos beneficios se obtienen a expensas de un aumento de la somnolencia diurna (calidad de evidencia GRADE: alta). La metarregresión demostró que el efecto del uso de comedicación no afectó la naturaleza de nuestros hallazgos. En general, la calidad de la evidencia y la fuerza del efecto permiten una recomendación GRADE sólida para el uso de GB como terapéutica primaria en pacientes con NPD o NPH, con el objetivo de mejorar la salud del sueño y modular el dolor.

4. Discusión

Esta revisión es la primera síntesis de evidencia sobre los efectos de los GB en la salud del sueño, la calidad de vida general y el control del dolor en pacientes con DN crónico. El metaanálisis

demostró que el tratamiento con una terapia con GB de mayor duración produjo mejoras significativas en la salud del sueño en comparación con el placebo. Las evaluaciones de auto informe del paciente sobre la mejoría clínica y la calidad de vida también mejoraron significativamente en los grupos de GB en comparación con el placebo. Además, encontramos mejoras significativas en las puntuaciones de dolor entre los pacientes tratados con terapia con GB en comparación con placebo. Aunque el aumento de la duración del tratamiento dio lugar a una mayor reducción del dolor, hubo una tendencia no significativa hacia la mejora de las puntuaciones de dolor con una mayor dosis de tratamiento. Sin embargo, estos beneficios se obtuvieron a expensas de la somnolencia diurna como EA.

4.1. Interferencia del sueño y somnolencia.

Nuestro metaanálisis indicó que se obtuvieron beneficios significativos en la calidad del sueño con duraciones de tratamiento de 6 semanas o más, lo que indica que los beneficios terapéuticos de los GB requieren una cantidad de tiempo suficiente para lograr la eficacia terapéutica. Aunque observamos tendencias en la mejora de la calidad del sueño a corto plazo (terapia < 6 semanas de duración), esto no alcanzó significación estadística. Estos resultados destacan la importancia de garantizar que los cursos terapéuticos de la terapia con GB sean de duración suficiente. Además, el registro médico de los resultados en relación al dolor y al sueño durante el tratamiento, ayudará a garantizar la recopilación de resultados significativos.

Todos los estudios incluidos en el metaanálisis, independientemente de la duración del tratamiento o la dosis, demostraron una mayor incidencia de somnolencia entre los pacientes tratados con GB en comparación con placebo. Curiosamente, en ambos momentos, la terapia con GB de dosis baja mostró una tendencia hacia una disminución de la somnolencia diurna en comparación con la terapia con dosis altas. Esta diferencia fue significativa entre los estudios de larga duración. Por lo tanto, la toma de decisiones del médico con respecto al aumento de la dosis de GB debe ocurrir alrededor del período de 6 semanas para estimar el impacto de la tera-

Tabla 2. Diferencia media informada (DM) entre el grupo en tratamiento versus placebo con IC del 95% y valores de P entre los estudios evaluando los puntajes de la Escala de Sueño MOS.

Dominio de sueño de MOS	Liu y col. ³² (dosis baja)			Satoh y col. ⁵⁰ (dosis baja)			Dworkin y col. ¹⁵ (dosis alta)			Freynhagen y col. ²¹ (dosis alta y baja)			Huffman y col. ²⁵ (dosis alta)		
	DM	IC 95%	P	DM	IC 95%	P	DM	IC 95%	P	DM	IC 95%	P	DM	IC 95%	P
Alteración del sueño	-7.21 -2.35	-12.8 a 0.004	*	*	0.002	—	—	—	*	*	<0,001	—	—	—	—
Cantidad de sueño	0.43 0.72	0.14 a 0.004	*	*	0.018	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ronquidos	1.73 7.22	-3.76 a 0.54	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Despertar sin aliento	-0.36 4.73	-5.45 a 0.89	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Adecuación del sueño	1.80 8.03	-4.44 a 0.57	*	*	0.017 (600mg)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Somnolencia	0.87 5.20	-3.46 a 0.69	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Problemas de sueño	-2.84 0.94	-6.63 a 0.14	*	*	0.027	-980	-14.5 a -5.11	0.0001	*	*	0,05	-2.4	*	0.03	

* Reporte de datos parciales.

" " representa datos no reportados.

IC: intervalo de confianza.

pia en la somnolencia diurna.

Para evaluar la posible sedación resultante de la interacción entre GB y medicamentos concomitantes, los datos del metaanálisis se agruparon por la presencia o ausencia de (1) opioides; (2) ATC; y (3) ISRS / IRSN. No se encontraron diferencias significativas en las RP para la somnolencia diurna entre los pacientes del estudio a los que se les permitió usar estos medicamentos en comparación con los pacientes de los estudios que prohibieron el uso concomitante de medicamentos. Sin embargo, la interpretación es limitada debido al pequeño tamaño de la muestra y la ausencia de informes de dosis y frecuencia para el uso concomitante de medicamentos. Es importante destacar que los opioides⁵³ y los antidepresivos (ISRS, IRSN y ATC)⁴⁹ pueden asociarse de forma independiente con efectos se-

dantes. Por lo tanto, se requieren estudios futuros que incluyan informes consistentes sobre el uso concomitante de medicamentos (dosis y frecuencia) para delinear mejor las propiedades sedantes de los GB. Aunque todos los ECA incluidos evaluaron la incidencia de la somnolencia como un EA, las investigaciones futuras deberían incorporar medidas validadas y de uso común de los efectos secundarios relacionados con la sedación, como el cuestionario de somnolencia de Epworth.^{7, 28} Además, la inclusión futura de parámetros de salud del sueño como la duración y la latencia, así como los cambios neuromusculares relacionados con el tratamiento, como los trastornos respiratorios relacionados con el sueño y la supresión respiratoria,^{39,41,51} permitirán una evaluación más comple-

ta de las características del sueño asociadas con el tratamiento con GB.

Somnolencia de menos de 6 semanas

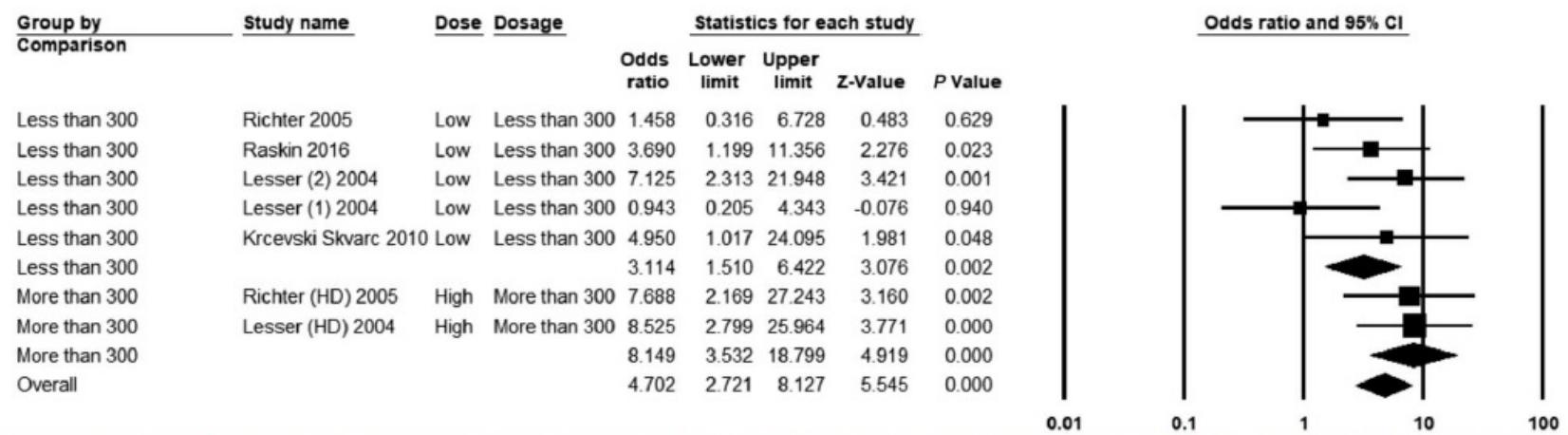


Figura 4. Diagrama de bosque que representa los efectos de la terapia con gabapentinoides en dosis bajas y altas en los índices de probabilidad de somnolencia diurna en ensayos de corta duración

4.2. Manejo del dolor

Nuestros hallazgos demostraron mejoras significativas en las puntuaciones de dolor entre los pacientes tratados con GB en comparación con los controles. En menos de 6 semanas, solo la terapia con GB de dosis alta demostró una mejora significativa en las puntuaciones de dolor. Estos hallazgos sugieren evidencia deficiente para el uso de terapia con GB de corta duración y dosis bajas en pacientes con DN. Sin embargo, la dosis de GB se titula hacia arriba en el transcurso de días a semanas después del inicio para reducir la probabilidad de efectos adversos. Esto puede explicar la razón de la menor eficacia en los estudios sobre GB en dosis bajas. Entre los estudios de 6 semanas o más, tanto la terapia con GB de dosis alta como la de dosis baja demostraron mejores puntuaciones

de dolor, con mejoras mayores, aunque no significativas, en pacientes tratados con terapia de dosis alta. Estos hallazgos están en línea con estudios previos que demuestran una mayor capacidad de respuesta a dosis crecientes de GB en DN.⁵²

Como la evidencia del uso de GB en DN ha sido bien establecida, obtuvimos estimaciones de efecto similares a las observadas en metaanálisis anteriores.^{34, 38} En realidad, entre los metaanálisis previos de 28 ensayos que incluyeron seis etiologías de DN, la diferencia media estandarizada y los niveles de significancia se alinearon estrechamente con nuestros datos.³⁸ Sin embargo, en la actualidad, el efecto de la duración del tratamiento con GB sobre la eficacia terapéutica y los perfiles de EA no se ha investigado completamente en estudios de DNP. Se requieren más investigacio-

nes que aborden el impacto de la duración del tratamiento en la regulación del dolor y la incidencia de EA para corroborar aún más los posibles beneficios de la terapia de larga duración y dosis bajas en pacientes con DN.

Somnolencia de más de 6 semanas

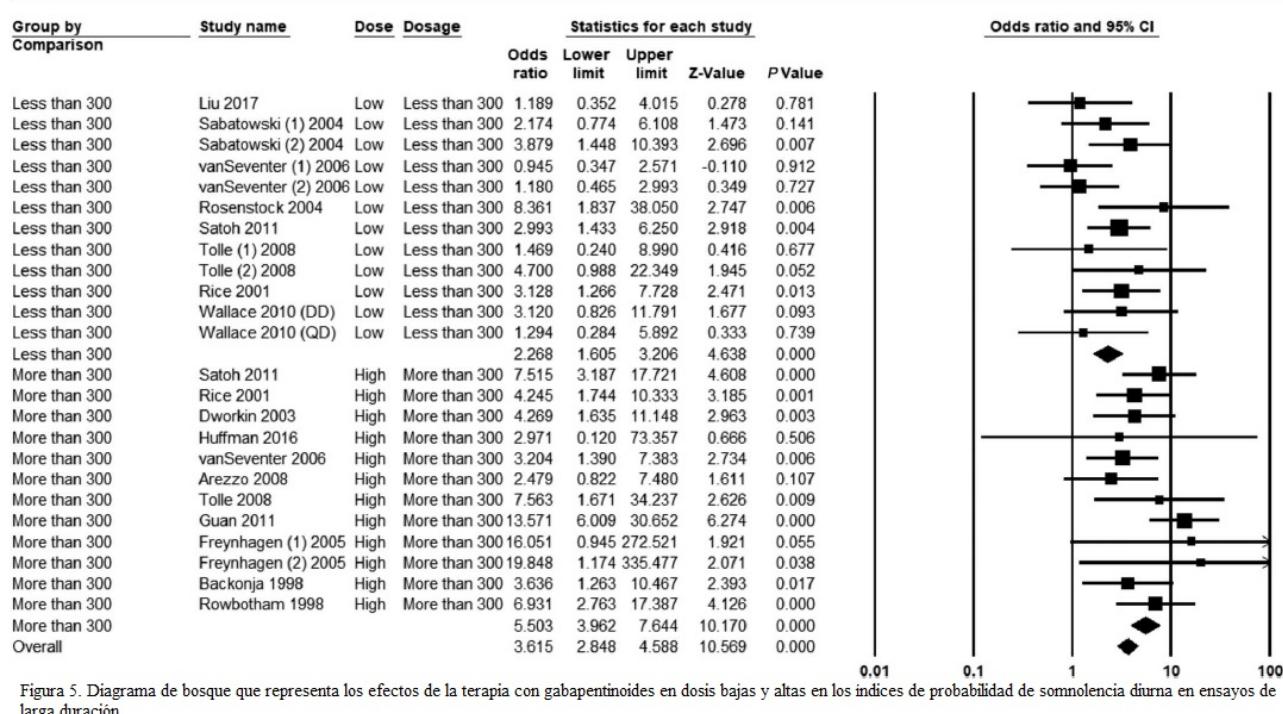


Figura 5. Diagrama de bosque que representa los efectos de la terapia con gabapentinoides en dosis bajas y altas en los índices de probabilidad de somnolencia diurna en ensayos de larga duración

PGIC menos de 6 semanas

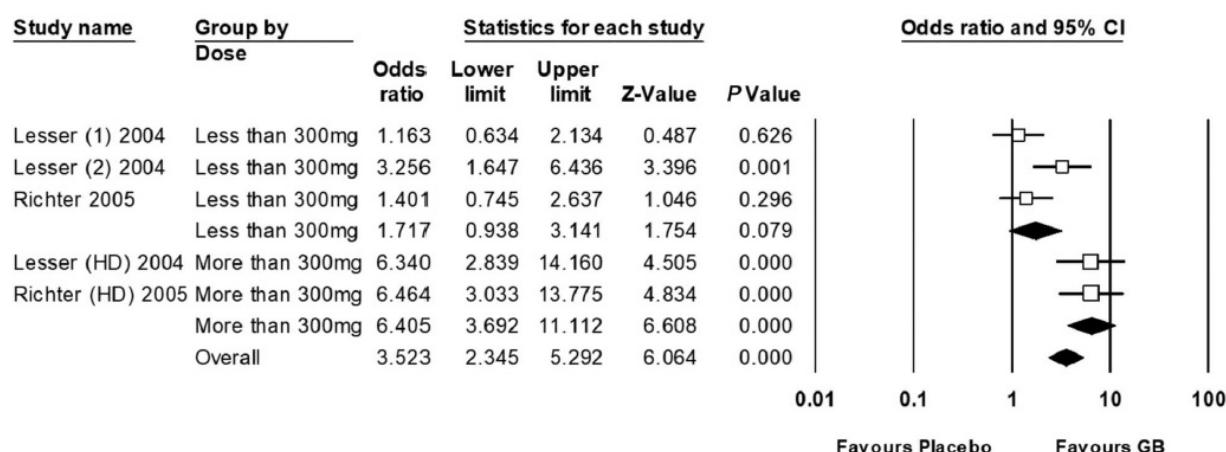


Figura 6. Diagrama de bosque que representa los efectos de la puntuación PGIC de la terapia con gabapentinoides en dosis bajas y en dosis altas en ensayos de corta duración. PGIC, impresión global de cambio del paciente

PGIC más de 6 semanas

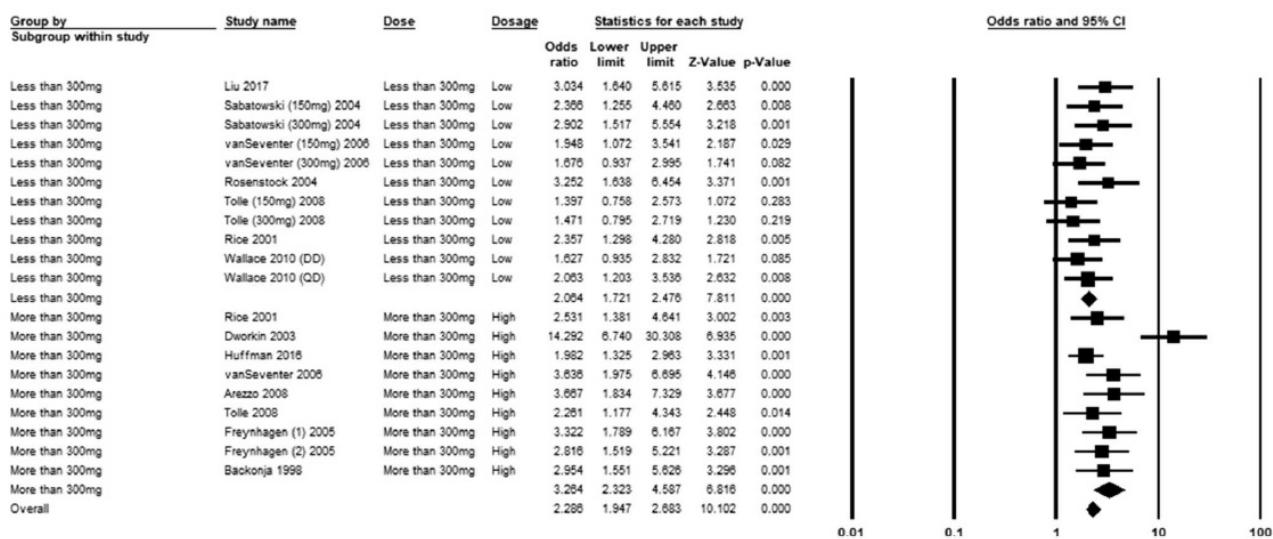


Figura 7. Diagrama de bosque que representa los efectos de la puntuación PGIC del tratamiento con gabapentinoides en dosis bajas y en dosis altas en ensayos de ≥ 6 semanas. PGIC, impresión global de cambio del paciente.

Puntuación de dolor de menos de 6 semanas

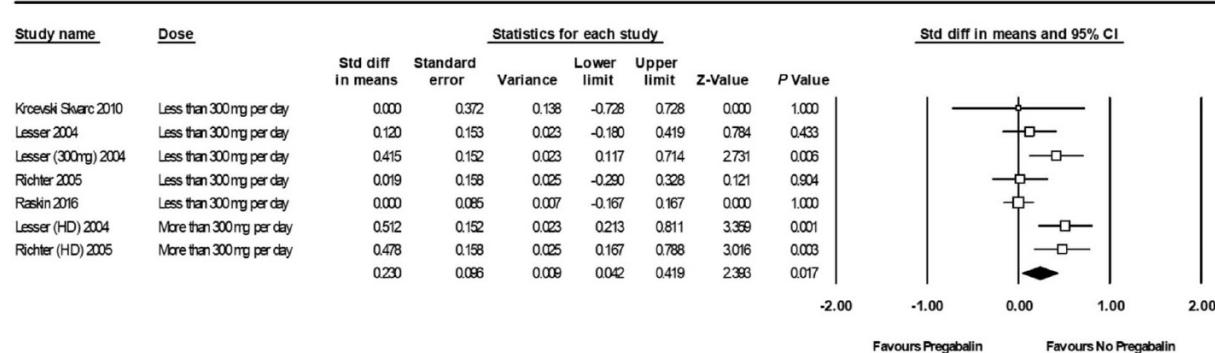


Figura 8. Diagrama de bosque que representa los efectos agrupados de los gabapentinoides en las puntuaciones de dolor neuropático en ensayos de más de 6 semanas.

4.3. Calidad de vida

El impacto de la terapia en la calidad de vida, según lo evaluado por la puntuación IGCP, demostró mejoras significativas en todos los grupos de estudio con la excepción de la terapia con GB de baja dosis y baja duración ($P = 0.079$). Además, estas mejoras en la calidad de vida se acompañaron de mejoras en las puntuaciones de dolor y la interferencia del sueño relacionada con el dolor. Los estudios futuros que evalúen los cambios en la calidad de vida en pacientes con DN deben incluir medidas valida-

das de escalas de calidad de vida relacionadas con el sueño, como el Cuestionario del Impacto Funcional del Sueño (FOSQ, en inglés) para evaluar mejor el bienestar del paciente.

4.4. Mecanismos del efecto

La fisiopatología subyacente al mecanismo de acción de los GB sobre el dolor y la salud del sueño no se comprende completamente. La evidencia actual sugiere que los GB suprimen los canales centrales de calcio dependientes de voltaje (CCCV) responsables de la nocicepción y el DN.⁵²

Puntuación de dolor de más de 6 semanas

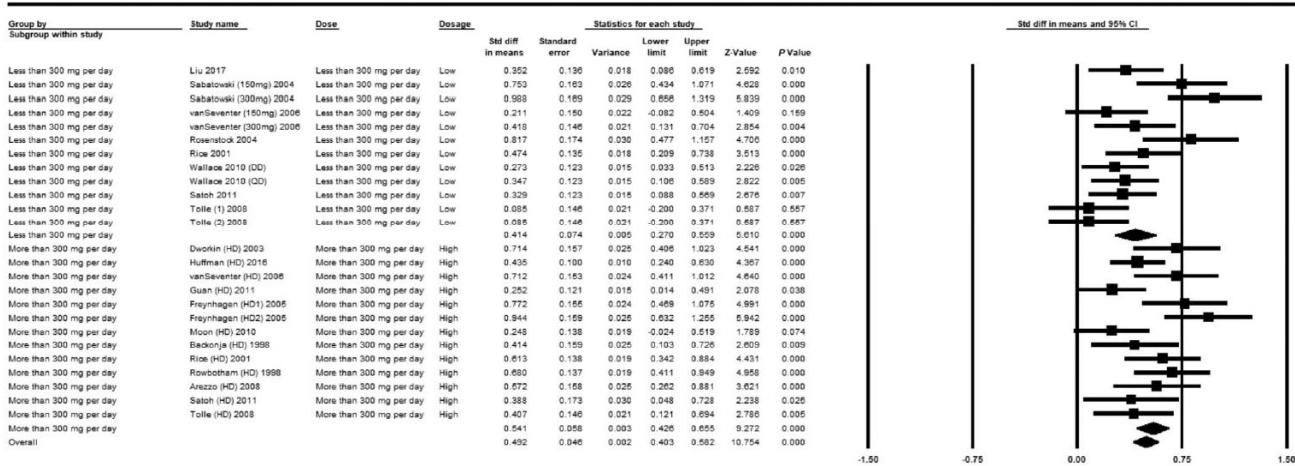


Figura 9. Diagrama de bosque que representa los efectos del tratamiento con gabapentinoides en dosis bajas sobre las puntuaciones de dolor neuropático en ensayos de larga duración.

Específicamente, las neuronas del ganglio de la raíz dorsal responsables de transmitir señales nociceptivas centralmente al asta dorsal dependen de la actividad de los CCCVD para la despolarización de la membrana y la liberación post-sináptica de glutamato.⁸ De hecho, la señalización glutamatérgica mejorada en el asta dorsal se ha relacionado con la sensibilización central y la hiperalgesia secundaria. Aunque la subunidad a2d de estos CCCVD se expresa ampliamente en todos los tejidos corporales, la isoforma a2d-1 se expresa ampliamente en el sistema nervioso central de los mamíferos y se ha relacionado estrechamente con el aumento del procesamiento del dolor.¹² La afinidad de los GB en los receptores a2d y especialmente el subtipo a2d-1, inhibe las corrientes de calcio y se ha postulado que subyace a los efectos analgésicos de la terapia.⁸

Más recientemente, se ha demostrado que los GB alteran la arquitectura del sueño al aumentar el sueño de ondas lentas,¹⁹ reduciendo el número de despertares y mejorando la eficiencia del sueño.⁹ Los GB también están asociados con una disminución de los episodios de vigilia después del inicio del sueño y menos despertares espontáneos durante el sueño.³³

Sin embargo, actualmente no están claros los mecanismos por los cuales los GB modulan la arquitectura del sueño. Existe una fuerte evidencia que indica que la densidad de la membrana de los canales de calcio de tipo T, que

son particularmente relevantes en modelos experimentales de ciclos de sueño-vigilia,⁵⁷ está impulsada por la expresión de a2d-1¹⁴. Específicamente, los canales de calcio de tipo T son responsables de producir ondas de sueño y la señalización tálamo-cortical, que es esencial para regular los ritmos del sueño.³⁰ Por lo tanto, es plausible que la modulación de estos canales por los GB pueda ser en parte responsable de las alteraciones en la arquitectura del sueño observadas con la terapia.

Aunque la mejora del sueño de ondas lentas se ha relacionado con una reducción de la somnolencia diurna,⁶¹ sorprendentemente encontramos que a pesar de los beneficios para la salud del sueño en pacientes tratados con GB, la somnolencia diurna se presenta como un EA común. En la actualidad, la fisiopatología de la somnolencia relacionada con la terapia con GB no está clara. Sin embargo, considerando que la señalización glutamatérgica tiene una participación central en el equilibrio entre la vigilia y la sedación,⁶ los efectos supresores del glutamato de los GB, impulsados por la inhibición de los CCCVD, pueden estar relacionados con sus propiedades sedantes observadas.

4.5. Interpretación clínica

Actualmente, hay una escasez de datos que exploren la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) en las subescalas de dolor y sueño en pacientes con DN. Los análisis existentes se han basado en la relación entre las puntuaciones de dolor y sueño.

Tabla 3. Perfil de evidencia GRADE: Gabapentinoides como analgesia primaria en dolor neuropático.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto relativo			Calidad
Nº estudios	Diseño del Estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Falta de precisión	Otras consideraciones	Gabapentinoides	Placebo	Dosis baja (IC del 95%)	Dosis alta (IC del 95%)	Dosis combinada (IC del 95%)	
		Eficacia terapéutica de los gabapentinoides en las alteraciones del sueño (evaluada con escalas de calificación numérica de 0-10) en < 6 semanas										
3	Ensayos aleatorizados	No serio†	No serio	Serio‡‡	No serio	Ninguna	368	373	*	*	Combinado: DM inferior a 0,33 (20,063 a 0,72)	⊕⊕⊕○ Moderada
		Eficacia terapéutica de los gabapentinoides en las alteraciones del sueño (evaluada con escalas de calificación numérica de 0-10) en > 6 semanas										
17	Ensayos aleatorizados	No serio‡	No serio	Serio‡‡	No serio	Ninguna	1906	1102	DM inferior a 0,34 (0,19 a 0,5)	DM inferior a 0,48 (0,33 a 0,52)	Combinado: DM inferior a 0,39 (0,32 a 0,46)	⊕⊕⊕○ Moderada
		Somnolencia como evento adverso de los GP en dolor neuropático (expresado como porcentaje de incidencia) en < 6 semanas										
3	Ensayos aleatorizados	No serio§	No serio	No serio	No serio	Ninguna	687	752	RP mayor a 3,11 (1,51 a 6,42)	RP mayor a 8,15 (3,53 a 18,80)	Combinado: mayor 4,24 (2,34 a 7,69)	⊕⊕⊕⊕ Alta
		Somnolencia como evento adverso de los GP en dolor neuropático (expresado como porcentaje de incidencia) en < 6 semanas										

Tabla 3. Perfil de evidencia GRADE: Gabapentinoides como analgesia primaria en dolor neuropático.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto relativo			Calidad
17	Ensayos aleatorizados	No serios\$	No serio	No serio	No serio	Ninguna	2654	2468	RP mayor a 2,27 (1,61 a 3,21)	RP mayor a 5,5 (3,96 a 7,64)	Combinado: (2,58 a 4,77)	⊕⊕⊕⊕ Alta
		Eficacia analgésica de los gabapentinoides en dolor neuropático (evaluada con escalas de calificación numérica del 0-10) en < de 6 semanas										
4	Ensayos Aleatorizados	No serio ¶	No serio	No serio	No serio	Ninguna	687	470	DM inferior a 0,11 (-0,05 a 0,27)	DM inferior a 0,50 (0,28-0,71)	Combinado: DM inferior a 0,23 (0,042 a 0,42)	⊕⊕⊕⊕ Alta
		Eficacia analgésica de los gabapentinoides en dolor neuropático (evaluada con escala de calificación numérica de 0-10) en > 6 semanas										
16	Ensayos Aleatorizados	No serio#	No serio	No serio	No serio	Ninguna	2786	1640	DM inferior a 0,41 (0,27 a 0,66)	DM inferior a 0,54 (0,43-0,66)	Combinado: DM inferior a 0,48 (0,39 a 0,57)	⊕⊕⊕⊕ Alta
		Mejora informada por el paciente en la calidad de vida (IGCP, expresado como porcentaje de pacientes que manifiestan mejora) en < 6 semanas										
2	Ensayos Aleatorizados	No serio**	No serio	No serio	No serio	Ninguna	393	441	*	*	Combinado: RP mayor a 2,85 (1,40 a 5,79)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Tabla 3. Perfil de evidencia GRADE: Gabapentinoides como analgesia primaria en dolor neuropático.

Evaluación de la calidad						Nº de pacientes		Efecto relativo			Calidad
		Mejora informada por el paciente en la calidad de vida (IGCP, expresado como porcentaje de pacientes que manifiestan mejora) en < 6 semanas									
12	Ensayos Aleatorizados	No serio††	No serio	No serio	No serio	Ninguna	2090	1934	RP mayor a 2.06 (1,72 a 2,48)	RP mayor a 3.26 (2,32 - 4,59)	Combinado: RP mayor a 2,53 (2,09 a 3,07)
* No se puede realizar debido a limitaciones de tamaño de la muestra.											
† Se consideró que dos de los 3 estudios tenían sesgo de patrocinio. Dos de los tres ensayos no informaron adecuadamente la generación de secuencias aleatorias y el procedimiento de ocultamiento de la asignación.											
‡ Se consideró que 16 de los 17 ensayos tenían sesgo de patrocinio. Siete estudios no informaron adecuadamente la generación de secuencias aleatorias y el procedimiento de ocultamiento de la asignación.											
§ Se consideró que tres de los 4 ensayos tenían sesgo de patrocinio. Dos ensayos no describieron adecuadamente el procedimiento de ocultación de la asignación. Un estudio no describió adecuadamente el procedimiento de generación de secuencias aleatorias.											
¶ Siete estudios no informaron adecuadamente el procedimiento de ocultación de la asignación. Cinco estudios no informaron adecuadamente el procedimiento de generación de secuencias aleatorias. Se consideró que quince estudios tenían sesgo de patrocinio.											
¶ Se consideró que tres de los 4 ensayos tenían sesgo de patrocinio. Un ensayo no describió adecuadamente la generación de secuencias aleatorias y el procedimiento de ocultación de la asignación.											
# Se consideró que casi todos los 16 ensayos tenían sesgo de patrocinio. Siete estudios no informaron adecuadamente la generación de secuencias aleatorias y el procedimiento de ocultamiento de la asignación.											
** Se consideró que ambos estudios incluidos tenían sesgo de patrocinio.											
†† Cinco estudios no informaron adecuadamente el procedimiento de ocultamiento de la asignación. Tres estudios no describieron el procedimiento de generación de secuencia aleatoria. Se consideró que todos los estudios incluían sesgo de patrocinio.											
‡‡ El estudio evaluó la ECN de los trastornos del sueño como una medida de la calidad del sueño. No se incluyeron otros cuestionarios validados que evalúen la calidad del sueño.											

ciones de IGCP con las puntuaciones de dolor y de sueño para establecer umbrales para la DMCI en estas escalas.^{16, 59} Por ejemplo, el trabajo de Farrar y sus colegas¹⁶ ha demostrado que las diferencias medias en las ECN de dolor de 21,76 (un 28 % de reducción del dolor con respecto al valor inicial) son fuertemente predictivos de "buena" o "muy buena" mejoría en las puntuaciones de IGCP, por lo que representan la DMCI. Sin embargo, la inclusión de pacientes con dolor lumbar, fibromialgia y osteoartritis hace que la extrapolación precisa de estos datos sea un desafío. Además, evidencia similar ha sugerido que una diferencia media de 1 a 2 en las escalas de interferencia del sueño refleja adecuadamente la DMCI en pacientes con DN.⁵⁹ A pesar de las diferencias medias más pequeñas observadas en la presente metarregresión, encontramos que los RP para una mejora clínicamente significativa entre los pacientes tratados con GB, según lo informado en las calificaciones de IGCP, osciló entre 2,06 y 6,04 en comparación con placebo. De hecho, esta diferencia en la puntuación de IGCP alcanzó significación estadística entre todos los estudios, excepto los que utilizaron protocolos de dosis baja de menos de 6 semanas de duración. No obstante, dados los modestos tamaños del efecto observados en los datos presentados, es importante que los médicos discutan las posibles limitaciones del beneficio clínico de la terapia con GB. Se necesitan más ensayos de DN que exploren una gama más amplia de escalas psicométricas, de sueño y de dolor, así como las relaciones entre estos parámetros, para mejorar la interpretación de la DMCI entre las mediciones de sueño y dolor. Además, aunque varios estudios han comparado los efectos de los GB con los opioides, los IRSN y los ATC sobre las medidas del dolor y el sueño,^{5, 22, 62} los datos que contrastan estos tratamientos son limitados. Por lo tanto, la evaluación adicional de las diferencias entre estas terapias activas y sus perfiles de efectos secundarios será importante para guiar las decisiones en el tratamiento.

4.6. Limitaciones

El metanálisis presentado demuestra los beneficios de la terapia con GB sobre el dolor y la salud

del sueño. Sin embargo, los datos examinados proporcionan información limitada sobre el mecanismo por el cual la terapia con GB modula el sueño. Aunque las ECN de interferencia del sueño informadas por el paciente están destinadas a representar la interrupción del sueño debido a DN, la somnolencia y la sedación son efectos secundarios comunes de la terapia con GB⁵⁵ y pueden actuar como mecanismos independientes por los cuales el sueño se ve afectado. Además, en comparación con los estudios de mayor duración, la muestra de estudios de menos de 6 semanas incluida fue más pequeña y requirió la combinación de datos de dosis alta y baja al evaluar las puntuaciones de dolor y sueño. Además, entre los estudios de menos de 6 semanas de duración, es más difícil discernir los efectos de la terapia de dosis baja frente a la de dosis alta sobre el dolor, el sueño y la calidad de vida. Este tamaño de muestra más pequeño no permitió una evaluación completa de la metarregresión. Los informes limitados sobre las covariables necesarias para el modelado redujeron aún más la sensibilidad de la metarregresión. Otras investigaciones destinadas a optimizar la terapia con GB entre los regímenes de tratamiento de corta duración ayudarán a orientar la toma de decisiones terapéuticas futuras.

5. Conclusión

En resumen, nuestros hallazgos destacan la importancia de adaptar la dosis y la duración de la terapia con GB a las circunstancias individuales del paciente. Nuestros hallazgos demuestran que los GB son agentes útiles para el DN crónico, como lo demuestran las mejoras significativas en las puntuaciones de dolor, la calidad del sueño y la calidad de vida. Sin embargo, estos beneficios se obtienen a expensas de una mayor somnolencia diurna.

Declaración de conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés para declarar.

Apéndice A. Contenido digital complementario

El contenido digital complementario asociado con este artículo puede encontrarse en línea en <http://links.lww.com/PAIN/A902>.

Historia del artículo:

Recibido: 22 de Agosto de 2019

Recibido en su forma revisada: 16 de Octubre de 2019

Aceptado: 25 de Octubre de 2019

Disponible en línea: 1 de Noviembre de 2019

6. Referencias

1. Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol* 2008;8:33.
2. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831–6.
3. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. Comprehensive metaanalysis Version 3. Englewood, NJ: Biostat, 2013.
4. Bormann I. DigitizeIt v2.3. Braunschweig, Germany: BormiSoft, 2019.
5. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, Kerr D. 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;35:2451–8.
6. Buggy DJ, Nicol B, Rowbotham DJ, Lambert DG. Effects of intravenous anesthetic agents on glutamate release: a role for GABA_A receptor-mediated inhibition. *Anesthesiology* 2000;92:1067–73.
7. Chervin RD, Aldrich MS, Pickett R, Guilleminault C. Comparison of the results of the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test. *J Psychosom Res* 1997;42:145–55.
8. Chincholkar M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *Br J Anaesth* 2018;120: 1315–34.
9. de Haas S, Otte A, de Weerd A, van Erp G, Cohen A, van Gerven J. Exploratory polysomnographic evaluation of pregabalin on sleep disturbance in patients with epilepsy. *J Clin Sleep Med* 2007;3:473–8.
10. DiBonaventura MD, Sadosky A, Concaldi K, Hopps M, Kudel I, Parsons B, Cappelleri JC, Hlavacek P, Alexander AH, Stacey BR, Markman JD, Farrar JT. The prevalence of probable neuropathic pain in the US: results from a multimodal general-population health survey. *J Pain Res* 2017;10: 2525–38.
11. Dijkers M. Introducing GRADE: a systematic approach to rating evidence in systematic reviews and to guideline development. *KT Update* 2013;1: 1–11.
12. Dolphin AC. The alpha₂delta subunits of voltage-gated calcium channels. *Biochim Biophys Acta* 2013;1828:1541–9.
13. Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Levin MJ, Johnson R, Oxman MN, Patrick D, Blanchette C, Mansi JA. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ* 2010;182:1731–6.
14. Dubel SJ, Altier C, Chaumont S, Lory P, Bourinot E, Nargeot J. Plasma membrane expression of T-type calcium channel alpha(1) subunits is modulated by high voltage-activated auxiliary subunits. *J Biol Chem* 2004;279:29263–9.
15. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274–83.
16. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *PAIN* 2001;94:149–58.
17. Ferini-Strambi L. Neuropathic pain and sleep: a review. *Pain Ther* 2017; 6(suppl 1):19–23.
18. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN, Rice AS, Serra J, Smith BH, Treede RD, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *PAIN* 2016; 157:1599–606.
19. Foldvary-Schaefer N, De Leon Sanchez I, Karafa M, Mascha E, Dinner D, Morris HH.

- Gabapentin increases slow-wave sleep in normal adults. *Epilepsia* 2002;43:1493–7.
20. Fornasari D. Pharmacotherapy for neuropathic pain: a review. *Pain Ther* 2017;6(suppl 1):25–33.
 21. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixeddose regimens. *PAIN* 2005;115:254–63.
 22. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374:1252–61.
 23. Guan Y, Ding X, Cheng Y, Fan D, Tan L, Wang Y, Zhao Z, Hong Z, Zhou D, Pan X, Chen S, Martin A, Tang H, Cui L. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, doubleblind, placebo-controlled study conducted in China. *Clin Ther* 2011;33: 159–66.
 24. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510* The Cochrane Collaboration, 2011. Chapter 8.
 25. Huffman CL, Goldenberg JN, Weintraub J, Sanin L, Driscoll J, Yang R, Chew ML, Scavone JM. Efficacy and safety of once-daily controlled-release pregabalin for the treatment of patients with postherpetic neuralgia: a double-blind, enriched enrollment randomized withdrawal, placebocontrolled trial. *Clin J Pain* 2017;33:569–78.
 26. Ifuku M, Iseki M, Hidaka I, Morita Y, Komatus S, Inada E. Replacement of gabapentin with pregabalin in postherpetic neuralgia therapy. *Pain Med* 2011;12:1112–16.
 27. Information CIIfH. Opioid-related harms in Canada, December 2018. Ottawa, ON: CIHI, 2018.
 28. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
 29. Krcevski Skvarc N, Kamenik M. Effects of pregabalin on acute herpetic pain and postherpetic neuralgia incidence. *Wiener Klin Wochenschr* 2010;122(suppl 2):49–53.
 30. Lee J, Shin HS. T-type calcium channels and thalamocortical rhythms in sleep: a perspective from studies of T-type calcium channel knockout mice. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6:63–9.
 31. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104–10.
 32. Liu Q, Chen H, Xi L, Hong Z, He L, Fu Y, Fang H, Shang N, Yan P, Fan D. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin for postherpetic neuralgia in a population of Chinese patients. *Pain Pract* 2017;17:62–9.
 33. Lo HS, Yang CM, Lo HG, Lee CY, Ting H, Tzang BS. Treatment effects of gabapentin for primary insomnia. *Clin Neuropharmacol* 2010;33: 84–90.
 34. Mehta S, McIntyre A, Dijkers M, Loh E, Teasell RW. Gabapentinoids are effective in decreasing neuropathic pain and other secondary outcomes after spinal cord injury: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95: 2180–6.
 35. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; Group P-P. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1.
 36. Moon DE, Lee DI, Lee SC, Song SO, Yoon DM, Yoon MH, Kim HK, Lee YW, Kim C, Lee PB. Efficacy and tolerability of pregabalin using a flexible, optimized dose schedule in Korean patients with peripheral neuropathic pain: a 10-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Ther* 2010;32:2370–85.

37. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009;122(10 suppl):S22–32.
38. Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, Goldacre B, Heneghan CJ. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open* 2019;9: e023600.
39. Piovezan RD, Kase C, Moizinho R, Tufik S, Poyares D. Gabapentin acutely increases the apnea-hypopnea index in older men: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res* 2017; 26:166–70.
40. Raskin P, Huffman C, Yurkewicz L, Pauer L, Scavone JM, Yang R, Parsons B. Pregabalin in patients with painful diabetic peripheral neuropathy using an NSAID for other pain conditions: a double-blind crossover study. *Clin J Pain* 2016;32:203–10. Copyright © 2019 by the International Association for the Study of Pain. Unauthorized reproduction of this article is prohibited. March 2020·Volume 161·Number 3 www.painjournalonline.com 489
41. Revol B, Jullian-Desayes I, Cracowski JL, Tamisier R, Mallaret M, Joyeux-Faure M, Pepin JL. Gabapentinoids and sleep apnea syndrome: a safety signal from the WHO pharmacovigilance database. *Sleep* 2019;42.
42. Rice AS, Maton S; Postherpetic Neuralgia Study G. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *PAIN* 2001;94:215–24.
43. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253–60.
44. Roehrs T, Roth T. Sleep and pain: interaction of two vital functions. *Semin Neurol* 2005;25:106–16.
45. Roehrs TA, Harris E, Randall S, Roth T. Pain sensitivity and recovery from mild chronic sleep loss. *Sleep* 2012;35:1667–72.
46. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *PAIN* 2004;110:628–38.
47. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837–42.
48. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, Versavel M, Study G. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *PAIN* 2004; 109:26–35.
49. Saraghi M, Golden LR, Hersh EV. Anesthetic considerations for patients on antidepressant therapy-Part I. *Anesth Prog* 2017;64:253–61.
50. Satoh J, Yagihashi S, Baba M, Suzuki M, Arakawa A, Yoshiyama T, Shoji S. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetic Med* 2011; 28:109–16.
51. Savelloni J, Gunter H, Lee KC, Hsu C, Yi C, Edmonds KP, Furnish T, Atayee RS. Risk of respiratory depression with opioids and concomitant gabapentinoids. *J Pain Res* 2017;10:2635–41.
52. Serpell M, Latymer M, Almas M, Ortiz M, Parsons B, Prieto R. Neuropathic pain responds better to increased doses of pregabalin: an in-depth analysis of flexible-dose clinical trials. *J Pain Res* 2017;10: 1769–76.
53. Shaiova L. The management of opioid-related sedation. *Curr Pain Headache Rep* 2005;9:239–42.
54. Tolle T, Freyhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with

- diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008;12:203–13.
55. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5:38–56.
56. Toth C. Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Med* 2010;11: 456–65.
57. Uebele VN, Gotter AL, Nuss CE, Kraus RL, Doran SM, Garson SL, Reiss DR, Li Y, Barrow JC, Reger TS, Yang ZQ, Ballard JE, Tang C, Metzger JM, Wang SP, Koblan KS, Renger JJ. Antagonism of T-type calcium channels inhibits high-fat diet-induced weight gain in mice. *J Clin Invest* 2009;119:1659–67.
58. van Sechteren R, Feister HA, Young JP Jr, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:375–84.
59. Vernon MK, Brandenburg NA, Alvir JM, Griesing T, Revicki DA. Reliability, validity, and responsiveness of the daily sleep interference scale among diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia patients. *J Pain Symptom Manag* 2008;36:54–68.
60. Wallace MS, Irving G, Cowles VE. Gabapentin extended-release tablets for the treatment of patients with postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Clin Drug Invest* 2010;30:765–76.
61. Walsh JK, Hall-Porter JM, Griffin KS, Dodson ER, Forst EH, Curry DT, Eisenstein RD, Schweitzer PK. Enhancing slow wave sleep with sodium oxybate reduces the behavioral and physiological impact of sleep loss. *Sleep* 2010;33:1217–25.
62. Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ. A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain* 2010;11:462–71.