

Dosis de gabapentoides en manejo del dolor neuropático en pacientes de la Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Dosage of Gabapentoids in Neuropathic Pain Management with Patients of the Pain and Palliative Care Unit of Universidad de Chile Hospital. Publicado en Revista El Dolor 2009;51:10-16

Juan Pablo Miranda¹, Leonella Jiménez², Rodrigo Orellana³, Nancy Abusada³, Tomás Maiza⁴, Marcos Telias⁴, Andrés Otárola⁴, Juanita Jaque¹



Juan Pablo Miranda Olivares, MD
juanpablomirandaolivares@gmail.com

¹ Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos. Departamento de Medicina Interna. Hospital Clínico Universidad de Chile.

² Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

³ Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universidad de Chile.

⁴ Alumno de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la dosis de gabapentoides utilizada en manejo del dolor neuropático en pacientes ambulatorios atendidos en la Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Clínico Universidad de Chile.

Material: Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo de los pacientes con diagnóstico de dolor neuropático, atendidos ambulatoriamente en la Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos, durante el periodo marzo 2008 a febrero de 2009. Se realizó el tratamiento farmacológico en base al modelo de escalera analgésica. Luego del seguimiento, se analizaron variables demográficas, clínicas y el tratamiento farmacológico prescrito, definiéndose como eficacia analgésica, disminución en la intensidad del dolor en puntuación de escala visual análoga, disminución de puntaje en cuestionario DN4, funcionalidad en escala Karnofsky y mejoría del insomnio. Se realizó análisis con test de Student y test de Wilcoxon para datos emparejados, en programa estadístico Stata versión 10.0[®], considerando un valor p significativo <0,05.

Resultados: Durante el período estudiado, ingresaron un total de 96 pacientes. De ellos, cumplieron con criterio de dolor neuropático definitivo y registros completos un total de 86 (89,6%), los que constituyeron la muestra final de este estudio. Se encontraron 62 (72,1%) pacientes de sexo femenino, con un promedio de edad de 55,3 ± 14,8 (28 - 84) años y 24 (27,9%) pacientes de sexo masculino con edad promedio de 54,8 ± 19,3 (18 - 84), sin diferencias significativas por sexo (p=0,88). Los diagnósticos principales fueron lumbociática (16%) y fibromialgia (16%), sin diferencias por sexo entre los diagnósticos. Las dosis finales alcanzadas, luego de la titulación con gabapentoides, fueron de 693,3 ± 367,4 mg para gabapentina y 168,8 ± 87,3 mg para pregabalina. En relación a los instrumentos aplicados, la intensidad del dolor medida en puntuación de la EVA y en la escala DN4 se logró disminuir significativamente (p<0,01) en un 61,1% (7,2 vs 2,8) y 68,9% (5,8 v/s 1,8), respectivamente. El insomnio severo disminuyó desde un 76% a un 8% p<0,001 y no se encontraron diferencias significativas en la puntuación de la escala de funcionalidad de Karnofsky.

Discusión: Los gabapentoides, junto a una analgesia basada en el modelo de la escalera analgésica, nos ofrecen una nueva herramienta efectiva para el alivio del dolor en pacientes con dolor neuropático, por lo que debería considerarse a los gabapentoides como fármacos coadyuvantes de primera línea en pacientes con dolor neuropático.

Palabras clave: dolor; gabapentina; pregabalina

ABSTRACT

Objective: To determine the dose of gabapentoids to be used to manage neuropathic pain in outpatients undergoing treatment at the Pain and Palliative Care Unit of Universidad de Chile Hospital.

Materials: A descriptive prospective study of outpatients of the Pain and Palliative Care Unit diagnosed with neuropathic pain was conducted within a period of time starting March 2008 through February 2009. Subsequently, demographic, clinical, and drug therapy variables were analyzed, defining as analgesia efficiency the reduction of pain intensity according to the visual analogue scale, a reduced DN4 questionnaire score, functionality in Karnofsky scale, and improvements in terms of insomnia. Analysis was made using Student and Wilcoxon tests for paired data in statistical program Stata 10.0[®], with a significant p value <0,05.

Results: A total 96 patients were studied within the term mentioned above. From this total, 86 (89.6%) patients complied with a definitive neuropathic pain criterion and full records, which were the final sample of this study. No significant differences per gender were found among the 62 (72.1%) female patients whose average age was 55.3±14.8 (28 - 84) and the 24 (27.9%) male patients whose average age was 54.8±19.3 (18 - 84). The main diagnoses were lumbago (16%) and fibromyalgia (16%), but no differences per gender were found. The final doses determined after using gabapentoids were 693.3±367.4 mg. for gabapentin and 168.8±87.3 for pregabalin. In connection with the instruments applied, the intensity of pain scored according to EVA scale and DN4 scale were significantly reduced (p<0.01) in 61.1% (7.2 v/s 2.8) and 68.9% (5.8 v/s 1.8), respectively (Figures 1 and 2). Severe insomnia was reduced from 76 to 8% p<0.001 and no significant score differences in Karnofsky functionality scale were found.

Discussion: Gabapentoids along with analgesia based on the analgesic scale model offer us a new and effective tool to relieve pain in patients diagnosed with neuropathic pain. This is the reason gabapentoids should be regarded as first line drugs to help patients with neuropathic pain.

Key words: Pain, Gabapentin, Pregabalin.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el dolor está definido por la IASP (International Association for the Study of Pain) como una experiencia sensorial y emocional no placentera, asociada con daño tisular actual o potencial, o descrita en términos de ese daño.¹ El dolor, conceptualmente, puede clasificarse en dolor nociceptivo y neuropático, el primero referido a una respuesta fisiológica a la activación normal de estímulos nociceptivos (mecánicos, térmicos o químicos);² y el dolor neuropático, que se define, desde 1994, por la IASP como: "dolor producido por una lesión o disfunción del sistema nervioso".³ Desde el año 2006 se ha propuesto una nueva definición por el grupo de interés en dolor neuropático de la IASP "The Neuropathic Pain Special Interest Group" (NeuPSIG), quienes redefinen el dolor neuropático como: "dolor producido como la consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial".⁴

El dolor neuropático es un problema de salud pública que se ha subestimado, debido a la escasez de estudios de prevalencias de la patología; en Estados Unidos, se estima que unos 4 millones de personas lo presentan Mailis⁵ y se calcula que el 1,5% de la población mundial lo padece⁶. El costo anual de su tratamiento llega a los US\$ 17.350, cifra considerada tres veces superior que el costo del tratamiento de otros tipos de dolor⁷.

El dolor neuropático es uno de los síndromes dolorosos más complejos, agrupa a numerosas enfermedades que lo pueden manifestar y se encuentran involucrados diversos mecanismos fisiopatológicos en su génesis, por lo que el tratamiento farmacológico del dolor neuropático es complicado y, en general, no se dispone en la práctica clínica actual de fármacos muy eficaces, teniendo una baja tasa de respuesta a las terapias analgésicas convencionales.⁸ La terapia farmacológica actual considera el uso de diferentes grupos farmacológicos como: antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), antiepilépticos, anestésicos locales y opiáceos, entre otros; y como terapia no farmacológica se utiliza la fisioterapia, la neuroestimulación eléctrica transcutánea (TENS), estimulación medular, bloqueos nerviosos, infiltraciones peridurales, algunas intervenciones neuroquirúrgicas e incluso acupuntura.^{9,10} El tratamiento debe ser individualizado, según respuesta de cada paciente, considerándose como uso de primera línea los gabapentoides (gabapentina y pregabalina), fármacos neuromoduladores que, por su mecanismo de acción, son capaces de disminuir la excitabilidad del sistema nervioso.¹¹

El mecanismo de acción de los gabapentoides más aceptado hasta el momento es la interacción con subunidades $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio, la que expresa

4 isoformas, siendo la 1 y 2 las que poseen afinidad por gabapentina y pregabalina; mecanismo que desencadena la reducción de la liberación de neurotransmisores, llevando a una disminución de la hiperexcitabilidad neuronal.^{12,13}

Específicamente, la gabapentina actúa por varios mecanismos de acción: incrementa la concentración y la velocidad de síntesis de GABA a nivel cerebral; se liga a un subtipo de canal de potasio denominado Kir3, 1/3, 2, provocando una hiperpolarización de las células nerviosas, lo que lleva a una disminución de la transmisión del impulso nervioso;^{14,15} bloquea la activación de los receptores para glutamato,^{16,17} reduciendo la liberación de glutamato a nivel del asta posterior de la médula espinal¹⁸ y se acopla a la subunidad $\alpha 2\delta$,¹⁹ mecanismo por el cual bloquearía los canales de calcio presinápticos, inhibiendo la liberación de neurotransmisores en diversas áreas del SNC.¹⁰ La pregabalina reduce la liberación de varios neurotransmisores como glutamato, noradrenalina y sustancia P, a través de la unión a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio voltaje-dependientes, con una afinidad 6 veces más potente que gabapentina,²⁰ resultando en un potente efecto analgésico, ansiolítico y anticonvulsivante.^{21,22}

Ambos gabapentoides son absorbidos a nivel intestinal, lo que genera una saturación de su absorción, llevando a que su biodisponibilidad varíe inversamente con la dosis; para gabapentina, dosis de 300 mg. tienen una biodisponibilidad de aproximadamente 60%; mientras que en dosis de 600 mg su biodisponibilidad disminuye a un 45%. La pregabalina, por su parte, experimenta una farmacocinética más lineal, por lo que su biodisponibilidad puede llegar a ser superior al 90%.^{23,24} Las dosis terapéuticas de estos fármacos son bastante variables entre los estudios, mostrándose efectividad con gabapentina entre 300 y 3.600 mg/día; y pregabalina entre 75 y 600 mg/día.^{25,26}

En nuestro país no se encuentran aún descritas las dosis terapéuticas de gabapentoides para el manejo del dolor neuropático, por lo que el objetivo del presente estudio es determinar la dosis de gabapentoides utilizadas en manejo del dolor neuropático en pacientes ambulatorios atendidos en la Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Clínico Universidad de Chile.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño

Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo de los pacientes con diagnóstico de dolor neuropático atendidos ambulatoriamente en la Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos, durante el período marzo 2008 a febrero de 2009.

Pacientes

La totalidad de los pacientes ingresaron a nuestra unidad derivados por un médico tratante especialista en neurología, neurocirugía, fisioterapia, reumatología, dermatología o traumatología, con diagnóstico de dolor neuropático, con al menos 1 mes de evolución. Al ingreso a la unidad, se les realizó una entrevista estructurada por enfermería y una consulta por médico, confirmando el diagnóstico médico principal y la presencia de dolor neuropático según instrumento diagnóstico DN4²⁷ y los nuevos criterios para el diagnóstico de dolor neuropático presentados en la 10ª International Conference on the Mechanisms and Treatment of Neuropathic Pain, que propone un sistema de gradación para el dolor neuropático, que va desde un diagnóstico "definitivo" y diagnóstico "probable" hasta un diagnóstico "posible". Este sistema de gradación es propuesto para el uso cotidiano en la práctica clínica, ensayos clínicos y estudios epidemiológicos.

Los criterios que deben ser evaluados por cada paciente son:

1) Dolor con una distribución neuroanatómica convincente.

2) Historia de una lesión o enfermedad relevante que afecte el sistema somatosensorial periférico o central.

3) Demostración convincente de la distribución neuroanatómica por al menos un test confirmatorio de dolor neuropático. Los exámenes confirmatorios incluyen a) examen clínico-neurológico, tests cuantitativos sensoriales, tests electrofisiológicos como electroneurografía (sensorial) o potenciales evocados.

4) Demostración de una lesión o enfermedad relevante por al menos un test confirmatorio de dolor neuropático. Los exámenes diagnósticos incluyen: criterios IHS de neuralgia del trigémino, análisis de LCR, resonancia magnética, exámenes electrofisiológicos (electroneurografía motor/sensorial), evidencia neuroanatómica intraoperatoria y/o biopsia. El sistema de gradación para el diagnóstico de dolor neuropático establece: dolor neuropático definitivo, todos los criterios del 1 al 4; dolor neuropático probable, criterios 1 y 2 o criterio 3 o 4 y dolor neuropático posible, criterios 1 y 2 sin evidencia confirmatoria para 3 ó 4. Si obtenemos un diagnóstico "definitivo o probable", se puede afirmar que estamos ante la presencia de diagnóstico de dolor neuropático.²⁸ A todos los pacientes se les solicitó previamente un consentimiento informado escrito para el registro de los datos y posterior utilización en este estudio.

Tratamiento

Se realizó el tratamiento farmacológico en base al modelo de escalera analgésica (EA) propuesta por la

Organización Mundial de la Salud (OMS), sin aplicar restricciones farmacológicas especiales. Este modelo es un esquema de tratamiento progresivo del dolor, en el que se consideran los peldaños analgésicos según nivel de dolor en puntaje de la Escala Visual Análoga (EVA), estando ampliamente validado su uso²⁹⁻³¹ y caracterizada por la eficacia y seguridad en el manejo analgésico de los pacientes, obteniéndose control del dolor en un 80% de los casos.^{32,33}

El modelo de la EA consiste en 3 peldaños, donde se clasifica a los pacientes según la intensidad del dolor, en base al puntaje en la EVA. El primer peldaño recomienda el tratamiento del dolor leve (puntaje EVA 1 a 3) con el uso de analgésicos no opioides, como acetaminofeno, ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos. El segundo peldaño (puntaje EVA 4 a 6) agrega el uso de agentes opioides débiles, en combinación con los del primer peldaño, para el manejo de dolor moderado. En el tercer peldaño para los dolores severos (puntaje EVA 7 a 10), se recomienda el uso de opioides potentes. Además, en todos los peldaños se considera el uso de agentes coadyuvantes como antieméticos, procinéticos, anticonvulsivantes, antidepressivos, etc.³⁴ Los pacientes se siguieron por un periodo mínimo de 3 meses, y consulta médica con una frecuencia mínima mensual para seguimiento y ajuste en su terapia farmacológica. La totalidad de los pacientes fueron manejados por un equipo multidisciplinario, considerando evaluación por psiquiatría, psicología y/o fisioterapia, según correspondiese.

Proceso obtención de datos

Se registraron los datos demográficos, clínicos y terapia farmacológica de los pacientes al ingreso a la Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos y durante su periodo de seguimiento.

Para la medición de la intensidad del dolor se utilizó la Escala Visual Análoga (EVA) consistente en una línea recta, habitualmente de 10 cms de longitud, con las leyendas "sin dolor" y "dolor máximo" en cada extremo, graduada numéricamente de 0 a 10 por el reverso. El paciente anota en la línea el grado de dolor que siente de acuerdo a su percepción individual, midiendo el dolor en milímetros desde el punto cero (sin dolor).^{35,36}

En el seguimiento del dolor neuropático se utilizó DN4, instrumento creado y validado en Francia por Bouhassira. Corresponde a un cuestionario de aplicación sencilla, compuesto por 10 preguntas de respuesta afirmativa o negativa, que contempla siete preguntas de sintomatología clínica y tres de examen físico. Por cada respuesta afirmativa se obtiene 1 punto y si es negativa se obtiene 0 punto. Se realiza diagnóstico de dolor neuropático con 4 o más puntos.

Se evaluó capacidad funcional de los pacientes con

Karnofsky, instrumento que permite medir la capacidad de los pacientes de realizar las actividades rutinarias de la vida diaria. Los puntajes de la escala de rendimiento de oscilan entre 0 y 100. Un puntaje más alto significa que el paciente tiene mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas.³⁷

Para evaluar la presencia de insomnio, basándonos en estudios de Ford et al, definimos insomnio leve como trastorno del sueño ocasional, con una frecuencia menor a diaria; insomnio moderado, trastorno del sueño diariamente e insomnio severo, trastorno del sueño con repercusiones en la calidad de vida y presencia de síntomas como irritabilidad y somnolencia diurna. Durante el estudio se registraron datos referentes a los efectos secundarios, que aparecieron relacionados con la administración del tratamiento farmacológico prescrito. Todos los registros fueron tabulados en Microsoft Office Excel® 2007.

Análisis Estadístico

Se realizó análisis descriptivo de las características de los pacientes y posterior análisis con test de Student y test de Wilcoxon para datos emparejados. El procesamiento y análisis de datos se realizó utilizando el programa estadístico Stata versión 10.0®, considerando un valor p significativo <0,05.

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado, ingresaron un total de 96 pacientes a control ambulatorio a la Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Cumplieron con criterio de dolor neuropático definitivo, probable o posible, 89 (92,7%) pacientes, de los cuales se logró tener registros y seguimiento completo a un total de 86 (96,6%) de ellos, los que constituyeron la muestra final de este estudio.

Se encontraron 62 (72,1%) pacientes de sexo femenino, con un promedio de edad de $55,3 \pm 14,8$ (28 - 84) años y 24 (27,9%) pacientes de sexo masculino, con edad promedio de $54,8 \pm 19,3$ (18 - 84), sin diferencias significativas por edad ($p= 0,88$).

Un total de 78 (90,7%) pacientes tuvieron un dolor crónico benigno y 8 (9,3%) tuvieron un dolor de causa oncológica. El diagnóstico específico de ingreso principal fue lumbago con ciática (16%) y fibromialgia (16%), sin diferencias por sexo entre los diagnósticos. El resto de patologías de ingreso se presentan en la Tabla 1.

El seguimiento promedio de cada paciente fue de $167,7 \pm 17,9$ días (IC 133,3 - 202,1), con un promedio de $3,9 \pm 0,3$ consultas por pacientes (IC 3,3 - 4,5). En relación al tratamiento farmacológico, la gran mayoría de los pacientes, 80 (93%), presentaron al ingreso una

Tabla 1. Diagnósticos de ingreso, según categoría CIE-10

CIE-10	GLOSA	n	%
MS 44	Lumbago con ciática	14	16,3
M797	Fibromialgia	14	16,3
M159	Poliartrosis no especificada	9	10,5
C00-D48	Neoplasias (dolor oncológico)	8	9,3
G530	Neuralgia postherpes zoster	8	9,3
R102	Dolor pélvico perineal	8	9,3
M771	Epicondilitis lateral	7	8,1
M796	Dolor en miembro	4	4,7
M464	Discitis no especificada	3	3,5
G546	Síndrome de miembro fantasma con dolor	2	2,3
M235	Inestabilidad crónica de la rodilla	2	2,3
R522	Otro dolor crónico (dolor central)	2	2,3
G632	Polineuropatía diabética	1	1,2
G900	Neuropatía autónoma periférica idiopática	1	1,2
M50	Trastorno de disco cervical	1	1,2
M531	Síndrome cervicobraquial	1	1,3
R074	Dolor en el pecho no especificado	1	1,3

intensidad de dolor moderada o severa, por lo que se inició tratamiento con opioides, basándose en el modelo de la escalera analgésica de la OMS, siendo el más utilizado el tramadol. El tratamiento final, con las respectivas dosis promedio de mantención, se presenta en la tabla 2. Los coadyuvantes fueron utilizados en la totalidad de la muestra, convirtiéndose el paracetamol en el analgésico coadyuvante más utilizado junto a la benzodiazepinas (Tabla 3).

Tabla 2. Dosis finales promedio de opioides utilizados

Opioide	n	%	Dosis prom. $\pm 0,5$ mg	IC 95%
Tramadol/paracetamol	26	36,1	119,7 \pm 18,4	112,3-127,2
Tramadol	25	34,7	91,5 \pm 10,3	49,2-133,8
Buprenorfina TD	12	16,7	18,2 \pm 12,9	9,8-26,3
Oxicodona	4	5,6	27,5 \pm 9,6	12,3-42,7
Fentanilo TD	2	2,8	37,5 \pm 17,7	21,3-59,4
Morfina	2	2,8	60 \pm 38,3	29,4-90,2
Metadona	1	1,4	10 \pm 0	

Tabla 3. Fármacos coadyuvantes utilizados

Coadyuvantes	n	%
Paracetamol	56	77,8
Benzodiazepina	33	45,8
Antieméticos	25	34,7
Antidepresivos	21	29,2
Omeprazol	20	27,8
Lidocaína TD	12	16,7
Laxantes	6	8,3

De los 86 pacientes, encontramos un total de 70 (81,4%) pacientes con dolor neuropático definitivo o probable, a los cuales se les indicó el uso de gabapentoides, iniciándose la titulación con 300 mg de gabapentina o 75 mg de pregabalina cada noche, aumentando la dosis diaria total al doble, cada semana, hasta conseguir una intensidad de dolor leve. Las dosis finales alcanzadas, luego de la titulación, fueron de $693,3 \pm 367,4$ mg para gabapentina y $168,8 \pm 87,3$ mg para pregabalina (Tabla 4).

Tabla 4. Dosis finales promedio de gabapentoides

Gabapentoides	n	%	Dosis prom.	IC 95%
Pregabalina	40	63,9	$168,8 \pm 87,3$	127,9-209,6
Gabapentina	30	36,1	$693,3 \pm 367,4$	489,9-896-8

En relación a los instrumentos aplicados, la intensidad del dolor medida en puntuación de la EVA y en la escala DN4 se logró disminuir significativamente ($p < 0,01$) en un 61,1% (7,2 vs 2,8) y 68,9% (5,8 vs 1,8), gráficos 1 y 2 respectivamente.

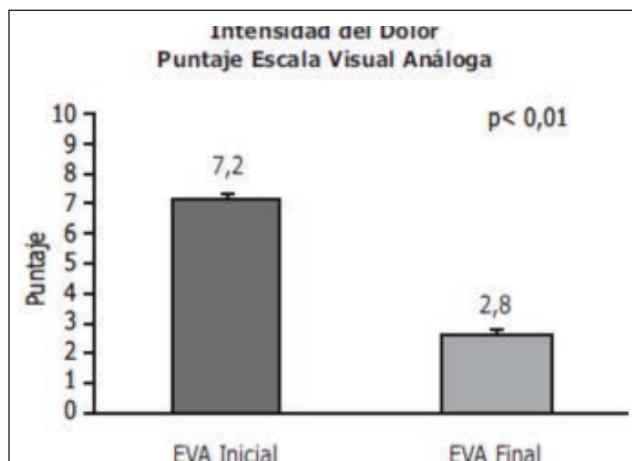


Gráfico 1. Intensidad de dolor en puntuación de escala visual

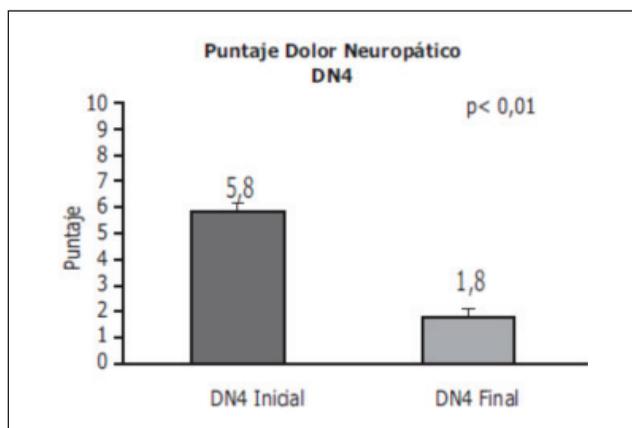


Gráfico 2. Puntaje en escala de dolor neuropático 4.

El insomnio severo disminuyó desde un 76% a un 8% ($p < 0,001$) (Gráfico 3) y no se encontraron diferencias significativas en la puntuación de la escala de funcionalidad de Karnofsky (Gráfico 4).

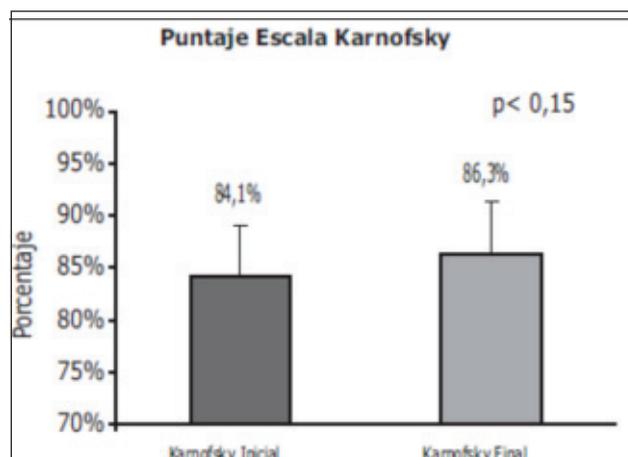


Gráfico 3. Puntaje en escala de funcionalidad Karnofsky.

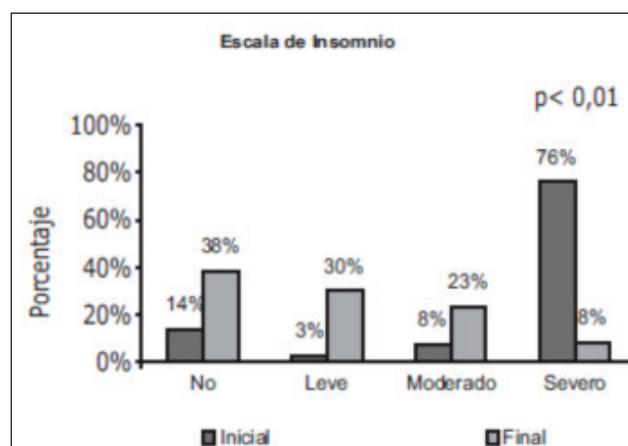


Gráfico 4. Clasificación en la escala de insomnio.

En 17 (19,7%) pacientes encontramos efectos secundarios. Los atribuibles al tratamiento opioide fueron constipación 10 (11,6%), náuseas 2 (2,3%) y vómitos 1 (1,1%).

Solamente en un paciente se debió discontinuar el tratamiento con tramadol gotas por emesis recurrente, siendo manejada con buprenorfina transdérmica. Y los atribuibles a los gabapentoides fueron somnolencia 4 (5,7%), edema leve de extremidades inferiores 2 (2,8%) y 1 (1,4%) crisis hipertensiva, la que requirió atención en servicio de urgencia. Este caso se produjo al cambiar de fabricante en la prescripción del fármaco.

DISCUSIÓN

En el tratamiento del dolor neuropático se han utilizado múltiples estrategias farmacológicas para su manejo, principalmente antidepresivos tricíclicos, opioides, antiepilépticos y AINES, con éxitos muy variables entre los estudios.^{38,39}

Los primeros, según revisiones de Hempenstall⁴⁰ en 4 estudios randomizados sobre un total de 248 pacientes mostraron que al utilizar amitriptilina, nortriptilina y/o desipramina se obtenía un beneficio en el 46,5% de los pacientes, frente a un 9,2% al compararlos con placebo, pero su uso se ve limitado por los efectos adversos y sus interacciones con otros fármacos³⁸. La efectividad de los opioides en el manejo del dolor neuropático es controvertida,⁴¹ demostraron la eficacia de tramadol oral en el tratamiento del dolor neuropático, producido por neuralgia postherpética, al obtener remisión del dolor en un 77% de pacientes vs un 56%, al ser comparado con placebo.

Otros opioides como morfina oral y oxycodona, han mostrado efectividad en la reducción del dolor en un 41% y 58%, respectivamente.^{42,43} El uso combinado de opioides y antidepresivos tricíclicos en manejo de dolor neuropático fue estudiado por Raja⁴³, mediante la comparación del uso de morfina asociada a nortriptilina en un estudio randomizado, controlado con placebo, concluyendo que los opioides y los antidepresivos tricíclicos producían alivio del dolor entre el 32 y el 38% de los pacientes.

Luego de la introducción de los gabapentoides en el manejo del dolor, en 1998 un ensayo clínico a gran escala de Rowbotham,⁴⁴ que evaluó el uso de gabapentina en neuralgia postherpética, mostró efectividad no sólo en manejo del dolor, sino también en los trastornos del sueño asociados al dolor neuropático (Rowbotham M, 1998). Datos similares a los encontrados en nuestro estudio, en el que se redujo considerablemente la intensidad de dolor y el porcentaje de pacientes con insomnio severo.

Posteriormente, en el año 2001 Rice y Maton⁴⁵, en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, donde se evaluó la eficacia y seguridad de gabapentina 1800 mg o 2400 mg al día, se reportó una reducción de más del 50% en la intensidad del dolor, con ambas dosis.

Por su parte, la eficacia de pregabalina ha sido demostrada en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en pacientes con neuralgia postherpética de tres y seis meses de evolución, utilizando dosis de 150 a 600 mg al día.^{46,47}

Al analizar las dosis óptimas para manejo del dolor, algunos estudios muestran que el porcentaje

de pacientes en los que la puntuación del dolor disminuye en al menos un 50% es del 26%, 28% y 53% para los tratados con dosis de pregabalina de 150, 300 y 600 mg/día, respectivamente; frente a un valor medio del 18% en los grupos tratados con placebo.⁴⁸ En nuestros pacientes, las dosis de gabapentoides en las cuales encontramos analgesia efectiva fue a los $693,3 \pm 367,4$ mg/día para gabapentina, y $168,8 \pm 87,3$ mg/día para pregabalina, lo que es considerablemente menor a lo reportado por otros estudios extranjeros. Creemos que esto pudiera deberse a una farmacocinética distinta de los gabapentoides en nuestra población.

Al evaluar la efectividad de gabapentina versus pregabalina, estudios preclínicos sugieren que la pregabalina presentaría una mayor actividad analgésica y menores interacciones farmacológicas. Pero en la actualidad no se han realizado ensayos clínicos que comparen ambos fármacos.⁴⁹

En relación a los efectos adversos de la terapia con gabapentoides, se ha evaluado el perfil de seguridad de la pregabalina en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes con neuropatía diabética y pacientes con neuralgia postherpética, mostrando que los mareos, somnolencia y edema de extremidades son los efectos adversos más frecuentes y que raramente llevan a la discontinuación del tratamiento,⁵⁰ efectos adversos similares a los encontrados en nuestra serie de pacientes.

La eficacia de la utilización conjunta de opioides y gabapentoides fue estudiada por Gilron³⁹ en el año 2005, al comparar la utilización de morfina, gabapentina y su combinación en 57 pacientes con dolor neuropático, demostrando que la combinación de ambos fármacos obtenía mejores resultados a menores dosis, que el uso de ellos por separado.

Creemos que en nuestra serie alcanzamos una significativa eficacia analgésica al utilizar el concepto de analgesia multimodal en el manejo del dolor, ya que al utilizar distintas familias de fármacos enfrentamos los diversos mecanismos fisiopatológicos implicados en la producción del dolor. Y al utilizar combinaciones farmacológicas a bajas dosis, evitamos reacciones adversas dadas por las elevadas dosis en monoterapia de un fármaco en particular.

Por lo que los gabapentoides (gabapentina y pregabalina) junto a una analgesia opioide, nos ofrecen una nueva herramienta efectiva para el alivio del dolor en pacientes con dolor neuropático, por lo debería considerarse a los gabapentoides como fármacos coadyuvantes de primera línea en pacientes con dolor neuropático.

REFERENCIAS

1. IASP, Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979; 6: 249-252.
2. Merskey H, prepared by the IASP Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain* 1986; 3(Suppl): S1-226.
3. Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2nd edition. Seattle Washington: IASP Press 1994, 60-74.
4. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. NeuPSIG Management Committee. Neuropathic Pain: Redefinition and grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2007;70(18):1630-5
5. Mailis Gagnon, A. Furlan, S.F. Lakha, B. Yegneswaran. Systematic review of the prevalence of neuropathic Pain. *European Journal of Pain* 11(S1) (2007) S59-S207.
6. Bennett GJ. Neuropathic Pain: an Overview. In: Borsook, D, ed. *Molecular Neurobiology of Pain*. Seattle, Wash: IASP Press; 1997:109-113.
7. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain*. 2004 Apr;5(3):143-9.
8. Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Lapin J, Foley KM, Houde R, et al. Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled, single-dose studies. *Neurology*. 1994 May; 44(5): 857-61
9. Collins SD, Chessell IP. Emerging therapies for neuropathic pain. *Exp Opin Emerg Drugs*, 2005; 10(1): 95- 108.
10. Martínez-Salio A, Porta-Etessam J, Berbel-García A et al. Anti-epileptic drugs and neuropathic pain. *Rev Neurol*, 2001; 32(4): 345-350.
11. Backonja M. Neuromodulating drugs for the symptomatic treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8: 212-6.
12. Markman JD, Dworkin RH. Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. *The J of Pain*. 2006; 7: 15: S 38-47.
13. Gilron I, Flatters SJJ. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: A review of laboratory and clinical evidence. *Pain Res Manage*. 2006; 11:16A-29A.
14. Ng GY, Bertrand S, Sullivan R, Ethier N, Wang J, Yergey J et al. g-Aminobutyric acid type B receptors with specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action. *Mol Pharmacol* 2001;59:144-52.
15. Baños JE, Malouf. Gabapentina: nuevos avances en torno a su mecanismo de acción. Abstracts del V Congreso de la Sociedad Española del Dolor. Salamanca 2002; 56-7.
16. Yonn MH, Yaksh TL. The effect of intrathecal gabapentin on pain behavior and hemodynamics on de formalin test in the rat. *Analg* 1999; 29: 434-9.
17. Carlton XM, Shou S. Attenuation of formalin-induced nociceptive behaviors following local peripheral injection of gabapentin. *Pain* 1998; 76:201-7.
18. Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y. Gabapentin effects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. *Pain* 2000; 85: 405-14.
19. Gee N, Brown J, Dissannayake V, VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, gabapentin, binds to the alpha 2 delta subunit of a calcium channel. *Biol Chem J* 1996;271:5768-76.
20. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115:254-63.
21. 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
22. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs*. 2005; 65:111-8.
23. Rose MA, Kam PCA. Gabapentin: Pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia*. 2002. 57:451-462.
24. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A Randomized Study of the effects of single-dose Gabapentin versus placebo on postoperative pain and Morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology*. 2002; 97: 560-564.
25. González-Escalada, JR. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 12: 169-180, 2005.
26. Straube S, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Enriched enrolment: definition and effects of enrichment and dose in trials of pregabalin and gabapentin in neuropathic pain. A systematic review *British Journal of Clinical Pharmacology*. Epub 2008; Aug; 66(2): 266-75.
27. Bouhassira D, Attal N. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29-36.
28. Rolf-Detlef Treede MD. Conference "NeuPSIG Recommendations for the Diagnosis of Neuropathic Pain in the 10th International Conference on the Mechanisms and treatment of Neuropathic Pain, November 3, 2007. Educational activity sponsored by the University of Rochester School of Medicine and Dentistry and the International Association for the Study of Pain (IASP). Special Interest Group on Neuropathic Pain. 10th International Conference on the Mechanisms and Treatment of Neuropathic Pain, November 3, 2007.
29. Schug SA, Zech D, Dörr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manag* 1990; 5: 27-32.
30. Walker VA, Hospin PJ, Hanks GW, White ID. Evaluation of WHO analgesic guidelines for cancer pain in a hospital-based palliative care unit. *J Pain Symptom Manag* 1988; 3: 145-9.
31. Zech DFJ, Grond S, Lynch, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief. A 10 year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.
32. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850-6.
33. Millar E. The World Health Organization Analgesic Ladder. Resources for Clinicians. *J Midwifery Womens Health*. 2004. Nov-Dec; 49(6):542-5.
34. World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva: World Health Organization, 1986.
35. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. *Pain* 1985; 22: 1-31
36. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; Nov 9;2(7889):1127-1131.
37. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncology*. 1984; 2: 187-193.
38. Johnson RW. Herpes zoster in the immunocompetent patients: management of post-herpetic neuralgia. *Herpes*. 2003; 10: 38-45.
39. Gilron I, Bailey JM et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352(13): 1324-34.
40. Hemenstall K., Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic Therapy in Postherpetic Neuralgia: A Quantitative Systematic Review. *Plos Medicine*. 2005; 2 (7):628-43.
41. Boureau F, Legallier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in posther-

- petic neuralgia: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Pain*. 2003; 104: 323-331.
42. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A Randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50:1837-1841.
 43. Raja SN, Haythorn waite JA, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia. *Neurology* 2002;59:1015-1021.
 44. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. *JAMA* 1998;280:1837-42.
 45. Rice AS, Maton S. Gabapentin postherpetic neuralgia. A Randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94(2):215-24.
 46. Doorkin RH, Corbin EA, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo controlled trial. *Neurology*.2003; 60:1274-83.
 47. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P et al. Pregabalin reduce pain and improves sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: results of a randomised, placebo controlled clinical trial. *Pain* 2004;109(1-2): 6-35.
 48. Horga de la Parte JF, Horga A. Pregabalina. Aportaciones de los ligandos 2 decanales de calcio en el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático. *Revista de Neurología* 2006;42 (4):223-237.
 49. Blommel M, Blommel A. Pregabalin: an antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J. Health-Syst Pharm*. 2007; 64: 1474-82.
 50. Rodríguez MJ, Díaz S, Vera-Llonch M, Dukes E, Rejas J. Cost-effectiveness analysis of pregabalin versus gabapentin in the management of neuropathic pain due to diabetic polyneuropathy or post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin* 2007;23(10): 2585-96.