

Colección
Acontecimientos Terapéuticos

Serie
**Tratamiento de la Fibromialgia
y el Dolor Neuropático**



Gerardo Aragón, «Sin título», óleo sobre tela, 2010.

**Eficacia y Seguridad de la Pregabalina en Pacientes con Fibromialgia
y Depresión Comórbida en Tratamiento con Antidepresivos**

University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, EE.UU.
y otros centros participantes. *Pág. 1*

Pregabalina frente a Gabapentín para el Dolor Neuropático Periférico

National School of Public Health y otros centros participantes; Atenas, Grecia. *Pág. 3*

Lamotrigina frente a Pregabalina en la Neuralgia del Trigémino

All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India. *Pág. 5*

**Terapia Aditiva con Pregabalina en el Dolor Neuropático
no Controlado**

Hospital Ramón y Cajal, Madrid; Valencia University General Hospital,
Valencia y otros centros participantes; España. *Pág. 7*

**Beneficios de la Pregabalina en Pacientes con Lumbalgia Crónica
y Dolor Neuropático**

Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube; University of Tokyo,
Tokio, Japón y otros centros participantes. *Pág. 10*



Eficacia y Seguridad de la Pregabalina en Pacientes con Fibromialgia y Depresión Comórbida en Tratamiento con Antidepresivos

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Efficacy and Safety of Pregabalin in Patients with Fibromyalgia and Comorbid Depression Taking Concurrent Antidepressant Medication: A Randomized, Placebo-Controlled Study

de

Arnold LM, Sarzi-Puttini P, Pauer L y colaboradores

integrantes de

University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, EE.UU. y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Journal of Rheumatology

42(7):1237-1244, Jul 2015

La pregabalina puede ser una opción terapéutica adecuada en personas con fibromialgia con depresión comórbida en tratamiento concomitante con antidepresivos.

Introducción

La fibromialgia es un trastorno doloroso, que se caracteriza por dolor diseminado crónico y sensibilidad y puede acompañarse de alteraciones del sueño, del estado de ánimo y fatiga. Entre las comorbilidades con los trastornos del estado de ánimo, la más frecuente es la depresión mayor, que alcanza al 20% al 30% de los pacientes con fibromialgia. Es más, en el 25% al 60% de los casos de fibromialgia y depresión se requiere tratamiento antidepresivo. En los EE.UU. y Japón, entre otros países, la pregabalina se indica para el tratamiento de la fibromialgia, con eficacia demostrada en el alivio del dolor. Sin embargo, según conocimiento de los autores, la eficacia y la seguridad de la pregabalina no se ha evaluado en ensayos clínicos controlados en personas con fibromialgia en terapia antidepresiva concomitante por depresión comórbida.

El objetivo principal de esta investigación fue determinar la eficacia de la pregabalina en pacientes con fibromialgia y depresión comórbida en tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Como criterio secundario de valoración se determinó la eficacia y la tolerabilidad en estos pacientes.

Materiales y métodos

El diseño del estudio fue aleatorizado, controlado con placebo, a doble ciego, cruzado y multicéntrico (38 centros en España, Italia, Canadá, EE.UU.). Se realizó entre noviembre de 2011 y julio de 2013. La investigación consistió en dos períodos de tratamiento a doble ciego de 6 semanas de duración, separados por un período de reposo farmacológico de 2 semanas. Participaron personas que cumplieron los criterios del *American College of Rheumatology*, con un puntaje de dolor de 4 o más en una escala numérica de 11 puntos, y diagnóstico de

trastorno depresivo mayor, distimia o depresión no especificada. Fueron excluidos los casos de depresión grave. Los participantes debían haber recibido ISRS o IRSN por su depresión por lo menos durante 3 meses y en una dosis estable durante los 2 meses previos a la aleatorización. Se prohibió el uso de fármacos para el insomnio, mientras que se permitió la administración de paracetamol (3 g/día) como tratamiento analgésico de rescate.

Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1 al grupo de pregabalina seguida por placebo (pregabalina/placebo) o a la inversa (placebo/pregabalina). La dosis de pregabalina se tituló durante las primeras 6 semanas del período terapéutico hasta una dosis de 300 mg/día o 450 mg/día. Después del primer período terapéutico de 6 semanas, se procedió a un período de reposo farmacológico de 2 semanas para evitar los potenciales efectos de arrastre de medicación. Las dosis de los fármacos se administraron por vía oral y con las comidas o sin ellas. El tratamiento antidepresivo en dosis estables se continuó a lo largo del estudio.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue el puntaje promedio de dolor en la escala numérica de 11 puntos, mientras que los criterios secundarios de eficacia fueron las valoraciones de ansiedad, depresión, funcionalidad de los pacientes y sueño. La ansiedad y la depresión se evaluaron mediante los puntajes de las subescalas correspondientes de la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS); el desempeño, el dolor, la fatiga, las dificultades en el ámbito laboral y los síntomas de ansiedad o depresión, en el *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ); la calidad del sueño, en el *Subjective Sleep Questionnaire*; el estado general, con la escala *Patient Global Impression of Change* y el estado de salud, en el cuestionario de 5 ítems, *EuroQol 5-Dimensions* (EQ-5D).

Por último, se realizaron evaluaciones de seguridad, con el registro de los efectos adversos relacionados con el tra-

tamiento, las alteraciones en las pruebas de laboratorio, los exámenes físico y neurológico, los signos vitales, el electrocardiograma y la progresión o empeoramiento de la enfermedad de base. El análisis principal se realizó en la población por intención de tratar, definida con los pacientes aleatorizados que recibieron por lo menos una dosis del fármaco en estudio y contaron con por lo menos una evaluación de eficacia. El criterio principal de valoración se analizó en un modelo lineal de efectos fijos. El análisis de los criterios secundarios de valoración se realizó en la población por intención de tratar y el análisis de seguridad consistió en todos los pacientes aleatorizados que recibieron por lo menos una dosis de la droga en estudio.

Resultados

Fueron aleatorizados 197 pacientes (187 recibieron una dosis o más de pregabalina y 177 una dosis o más de placebo), pero 149 completaron el estudio. Todos los pacientes estaban muy afectados por la fibromialgia al inicio de la investigación, con un puntaje promedio de dolor de 6.7 y depresión leve. Al inicio, el 52.3% de las personas recibió un ISRS y el 47.7%, un IRSN; la duración del tratamiento de los primeros fue de 4.2 años y la de los restantes, de 2.6 años. Durante el tratamiento con dosis fijas, el 75.7% de los participantes recibió 450 mg/día de pregabalina y el 21.5%, 300 mg/día; la dosis promedio fue de 376.6 mg/día para el primer período y de 382.1 mg/día para el segundo período.

Los puntajes de dolor se redujeron significativamente con la pregabalina, en comparación con el placebo, desde la primera semana, y se mantuvieron durante todo el ensayo. Al inicio, la media de los puntajes de dolor fue similar en las personas tratadas con un ISRS y en las que recibieron un IRSN. La media de los puntajes de dolor al final fue significativamente inferior con la pregabalina, en comparación con placebo, en las personas tratadas con un ISRS y en las que recibieron un IRSN. Significativamente más pacientes tuvieron una respuesta al dolor, del 30% y 50%, con la pregabalina, en comparación con placebo (45.3% contra 27.7%, $p = 0.0007$, y 26% contra 15.8%, $p = 0.0205$, respectivamente).

La pregabalina, en comparación con placebo, produjo mejoría en los puntajes de la HADS, tanto en la subescala de ansiedad como de depresión, del puntaje total del FIQ y la calidad del sueño.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento se observaron en el 77.3% de los individuos tratados con pregabalina y en el 59.9% de los que recibieron placebo. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves a moderadas; sólo 4 pacientes del grupo de pregabalina y 1 del grupo placebo presentaron un efecto adverso grave, pero no se consideró relacionado con la droga en estudio. Los eventos adversos más frecuentes con la pregabalina fueron los mareos, la somnolencia y la constipación. Se

comunicó depresión como efecto adverso en 5 personas tratadas con pregabalina y en 4 que recibieron placebo, también se informó ideación suicida en 2 personas del primer grupo. No se registraron modificaciones clínicamente relevantes en los signos vitales, el ecocardiograma o los parámetros de laboratorio.

Discusión y conclusión

Según los autores, el presente es el primer estudio que evaluó la eficacia y la seguridad de la pregabalina en pacientes con fibromialgia y depresión como comorbilidad, tratados con antidepresivos. El alivio del dolor con la pregabalina fue similar al informado en los estudios publicados previamente en personas con fibromialgia que no recibían tratamiento antidepresivo. La mejoría en la gravedad del dolor se observó desde la primera semana de la investigación y permaneció durante todo el período de estudio. Significativamente más pacientes tuvieron respuestas al dolor, del 30% y 50%, con la pregabalina, en comparación con el placebo; una mejoría de esta magnitud puede ser clínicamente significativa. Además, la pregabalina produjo mejorías en diversos aspectos clínicos de la fibromialgia, como la gravedad de la ansiedad y la depresión, el desempeño y el estado de salud general y los trastornos del sueño, en congruencia con investigaciones previas. Se registró una mejoría significativa en los puntajes de las subescalas de ansiedad y depresión de la HADS. La depresión se informó como un efecto adverso relacionado con el tratamiento en pocos casos. Estos hallazgos indicaron que la pregabalina no interfiere con el tratamiento en curso de la depresión y no hubo un empeoramiento de esta enfermedad.

En general, la pregabalina fue bien tolerada, con un perfil de seguridad congruente con lo informado previamente en los pacientes que no recibían tratamiento concomitante con antidepresivos. La combinación de pregabalina con ISRS y con IRSN no parece tener un efecto negativo sobre la seguridad o la tolerabilidad.

Dado que fueron excluidos los pacientes con depresión grave y sólo se permitió el uso de dos únicas clases de antidepresivos para limitar la potencial variabilidad, los hallazgos no pueden generalizarse a todos los individuos con fibromialgia, depresión comórbida y terapia antidepresiva.

En conclusión, en comparación con el placebo, la pregabalina produjo una mejoría estadísticamente significativa en el dolor asociado con la fibromialgia y otros síntomas, tales como el desempeño, la calidad del sueño, la ansiedad y la depresión en pacientes con depresión comórbida tratados con antidepresivos. La pregabalina fue segura y bien tolerada. Esta droga puede ser una opción terapéutica adecuada en personas con fibromialgia con depresión comórbida en tratamiento concomitante con antidepresivos.

Pregabalina frente a Gabapentín para el Dolor Neuropático Periférico

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SICC sobre la base del artículo

Pregabalin versus Gabapentin in the Management of Peripheral Neuropathic Pain Associated with Post-Herpetic Neuralgia and Diabetic Neuropathy: A Cost Effectiveness Analysis for the Greek Healthcare Setting

de

Athanasakis K, Petrakis I, Kyriopoulos J y colaboradores

integrantes de

National School of Public Health y otros centros participantes; Atenas, Grecia

El artículo original fue editado por

BMC Neurology

13(56), Jun 2013

Desde el punto de vista del sistema de salud griego, el tratamiento del dolor por neuropatía diabética o neuralgia postherpética mediante pregabalina es rentable en comparación con el gabapentín.

Introducción

El dolor neuropático es aquel provocado por lesiones o enfermedades en el sistema nervioso somatosensitivo, y puede ser secundario a distintos cuadros en los que el sistema nervioso está alterado, como la diabetes, la esclerosis múltiple, los traumatismos y la infección por herpes zóster. La intensidad del dolor en estos casos, cuya prevalencia es del 0.9% al 8.0%, parece ser mayor que el de otros cuadros que cursan con dolor crónico. Las causas más frecuentemente estudiadas son la neuropatía diabética y la neuralgia posherpética; se observan en el 25% de los pacientes diabéticos y en el 10% al 75% de los individuos que tienen infecciones por herpes, respectivamente. El dolor neuropático afecta la calidad de vida y se asocia con menor productividad y mayor gasto del paciente y del sistema de salud, especialmente cuando aparecen comorbilidades, como trastornos del sueño, depresión y ansiedad.

La pregabalina y el gabapentín son anticonvulsivos indicados para el tratamiento del dolor neuropático. El primero se administra en dosis iniciales de 150 mg diarios y, según la respuesta y la tolerabilidad, puede ser gradualmente aumentada hasta los 600 mg diarios, mientras que las dosis inicial y máxima diaria del gabapentín son de 900 mg y 3600 mg, respectivamente. Se ha probado que el reemplazo de este último fármaco por pregabalina se asocia con un 25% de mayor alivio del dolor, y más días sin dolor o con dolor leve, en comparación con el gabapentín. Se estima que, en los EE.UU., la neuropatía diabética con dolor (NDD) genera más de 10 000 millones de dólares de gastos médicos directos cada año, y el promedio del costo de tratar la neuropatía posherpética es de 760 a 1300 dólares por persona en el año posterior a la infección. En un estudio europeo se observó que el 43% de los pacientes con dolor neuropático informaban ausentismo laboral o desocupación, y el 17% de ellos eran discapacitados debido a este cuadro.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la rentabilidad de la pregabalina en comparación con el gabapentín para el tratamiento de los pacientes con NDD o neuralgia posherpética desde el punto de vista del sistema de salud griego.

Métodos

Se realizó una simulación dinámica para el análisis de rentabilidad en la que se estimaron los costos y los resultados del uso de pregabalina y gabapentín en una cohorte hipotética de 1000 pacientes con NDD o neuralgia posherpética. Cada paciente fue asignado al azar a un puntaje promedio de dolor previo al tratamiento, evaluado mediante una escala visual analógica de 11 puntos (de 0 a 10, de ausencia de dolor a peor dolor imaginable), derivado de la distribución de niveles de dolor observada en un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado en pacientes con dolor neuropático. Posteriormente, se utilizó el proceso de Markov para simular la intensidad diaria del dolor y hacer el cálculo estocástico de los resultados según las intervenciones clínicas y la eficacia de cada tratamiento. Se tomaron tres estados de salud relacionados con el dolor neuropático: días con ausencia de dolor o dolor leve (0 a < 4 puntos), días con dolor moderado (4 a < 7) y días con dolor intenso (7 a 10). El dolor al inicio del tratamiento fue de 4 a 10 puntos, y se realizó la simulación de un período de 12 semanas, durante el cual se consideraron los costos directos asociados con el dolor neuropático. Además, se estudiaron otros resultados, como los años adicionales de vida ajustados por calidad (QALY [*quality adjusted life years*]) y el costo por QALY, además del costo del tratamiento farmacológico y el asociado con el uso del sistema de salud por dolor neuropático.

En el modelo, la rentabilidad del uso de pregabalina en dosis de 150 mg a 600 mg diarios (dosis media de man-

tenimiento de 457 mg, obtenida de un estudio previo) se comparó con el gabapentín, cuya dosis media fue de 2400 mg diarios (entre 900 mg y 3600 mg). El perfil de efectos adversos de ambas terapias fue similar, por lo que no se agregaron costos por efectos adversos o abandono del tratamiento en ninguno de los esquemas terapéuticos. Se tomaron 3 ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados para obtener la eficacia de ambos anticonvulsivos para reducir los puntajes semanales de dolor. Se realizó una encuesta a 100 médicos generalistas y 20 especialistas en tratamiento del dolor para evaluar las características del uso del sistema de salud en cuanto a derivaciones, métodos de diagnóstico y otros gastos asociados con el dolor neuropático. Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar distintos escenarios de la práctica clínica.

Resultados

La media de los puntajes previos al tratamiento fue de 6.9 puntos en ambos grupos, mientras que la posterior al tratamiento fue de 4.1 y 4.8 puntos en los sujetos que recibieron pregabalina y gabapentín, respectivamente ($p < 0.05$). Además, el primer fármaco se asoció con significativamente menor número de días con dolor moderado a intenso, en comparación con el segundo, y en los participantes tratados con pregabalina la ganancia de QALY fue de 0.1178 punto, 0.0063 mayor que en el grupo de gabapentín ($p < 0.05$). La media de costos por el tratamiento farmacológico fue mayor entre los sujetos tratados con pregabalina, pero parte de este costo fue atenuado por los menores costos médicos asociados con la terapia. Al comparar los costos con los resultados, se halló que el gasto adicional por QALY ganado fue de 19 320 euros por día adicional sin dolor o con dolor leve.

El análisis de sensibilidad reveló que los parámetros que más afectaron los resultados fueron el costo diario de la pregabalina y los servicios relacionados con la intensidad del dolor. El costo adicional por día sin dolor o con dolor leve fue de 13 euros (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 8 a 18), y en el análisis de sensibilidad, éste fue de 7 (IC 9%: 2 a 14) a 24 (IC 95%: 18 a 34), con costos por QALY adicional que variaron de 11 075 a 39 073 euros, cuando se consideró el 20% de reducción y de aumento, respectivamente, en el costo diario de la pregabalina.

Discusión y conclusiones

En el presente estudio se evaluó la rentabilidad de la pregabalina contra el gabapentín para tratar la NDD o la neuralgia posherpética desde el punto de vista de la seguridad social griega. Los resultados indicaron que la pregabalina fue más cara pero más eficaz en comparación con el gabapentín. El costo adicional asociado con el primer fármaco fue parcialmente atenuado por la mejoría clínica, con menor uso de recursos del sistema de salud y mejoría en los niveles de funcionamiento de los pacientes, y el costo adicional por QALY fue de 19 320 euros, con 13 euros adicionales por cada día sin dolor o con dolor leve.

Habitualmente, se considera que las intervenciones que cuestan menos de 30 000 euros por QALY adicional serían adecuadas para los costos, más aun si el costo adicional de cada día sin dolor o con dolor leve es menor del producto bruto interno del país en cuestión.

Los autores concluyen que el dolor neuropático se asocia con gran impacto para los pacientes y la sociedad, incluso desde el punto de vista económico. Teniendo en cuenta el sistema de salud griego, el tratamiento de la NDD y la neuralgia posherpética mediante pregabalina es rentable en comparación con el gabapentín.

Lamotrigina frente a Pregabalina en la Neuralgia del Trigémino

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SICC sobre la base del artículo

**Lamotrigine versus Pregabalin in the Management of Refractory Trigeminal Neuralgia:
A Randomized Open Label Crossover Trial**

de

Rustagi A, Roychoudhury A, Srivastava MV y colaboradores

integrantes de

All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

Journal of Maxillofacial and Oral Surgery

13(4):409-418, Dic 2014

La lamotrigina y la pregabalina son eficaces para aliviar el dolor por neuralgia del trigémino cuando se agregan al tratamiento con carbamazepina debido a la resistencia a este fármaco. Es posible que la pregabalina sea superior a la lamotrigina en cuanto al perfil de eficacia y, especialmente, a los efectos adversos.

Introducción

Existen pruebas de que algunos fármacos, como la fenitoína, la carbamazepina y, más recientemente, el gabapentín, la oxcarbazepina, la lamotrigina, la pregabalina y el topiramato son útiles para tratar la neuralgia del trigémino, cuadro que suele afectar a personas de 50 a 70 años que muchas veces reciben otros fármacos. Es posible que las interacciones farmacológicas se asocien con menos eficacia de los fármacos administrados y, en muchas ocasiones, los pacientes no pueden ser sometidos a procedimientos invasivos (que se asocian con riesgo de mortalidad de 0.7% a 1% y gran morbilidad) debido a la presencia de otras comorbilidades, por lo que el tratamiento farmacológico continúa siendo la terapia de elección en la mayoría de los casos. En ocasiones, la administración de estos compuestos no es tolerada debido a los efectos adversos asociados con su uso o, bien, son ineficaces (hasta el 30% de los pacientes es resistente a la carbamazepina en el inicio y el 50% presenta resistencia durante el tratamiento, generalmente luego de 3 a 5 semanas), en parte debido a la inducción de su propio metabolismo. Muchas veces, las dosis se incrementan para evitar la resistencia, lo que genera mayor riesgo de efectos adversos, y los fármacos como la carbamazepina en ocasiones se asocian con toxicidad hematológica y sobre el sistema nervioso central inicial, que limita su uso.

Tanto la lamotrigina como la pregabalina han sido evaluadas en el tratamiento de la neuralgia del trigémino; su administración se asoció con pocos efectos hematológicos o bioquímicos (no inducen enzimas, la interacción farmacológica es mínima y no se unen fuertemente con proteínas plasmáticas). Ambos fármacos se utilizan en dos dosis diarias, lo que genera mayor adhesión terapéutica. Los casos de neuralgia del trigémino refractarios al tratamiento se asocian con gran impacto psicológico y econó-

mico sobre los pacientes ancianos, por lo que el presente estudio se llevó a cabo para comparar la eficacia clínica de la lamotrigina y la pregabalina en individuos refractarios al tratamiento con carbamazepina; en forma secundaria se evaluó la eficacia a largo plazo de ambos fármacos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, abierto, en un único centro especializado de Nueva Delhi, cruzado, en el que se incluyeron pacientes de 18 a 65 años con neuralgia del trigémino (definida según la *Short-Form of McGill's Pain Questionnaire*) refractaria a carbamazepina (administrada durante al menos 4 semanas). La resistencia al tratamiento se definió por la falta de mejoría en los puntajes diarios de dolor con dosis mínimas de 600 mg diarios (o con niveles plasmáticos de este fármaco de 4 a 12 µg/ml). Fueron excluidos los individuos sometidos a tratamientos invasivos para esta enfermedad, las embarazadas o en período de lactancia, los pacientes que recibían antidepresivos o inhibidores de las enzimas microsomales hepáticas, aquellos que tuvieran antecedentes de alcoholismo, los que presentaran insuficiencia hepática o renal, los alérgicos a los compuestos utilizados en el estudio y aquellos que no siguieran el tratamiento indicado.

De los 136 sujetos evaluados, finalmente se incluyeron 22, que fueron distribuidos al azar en dos grupos iguales para recibir primero un fármaco y, luego, el otro (durante 6 semanas cada período: en las primeras 2 semanas se realizó la titulación de las dosis, luego hubo 3 semanas de mantenimiento y una última de reducción de dosis), separados por un período de 2 semanas. En todo el estudio se mantuvo la administración de 600 mg diarios de carbamazepina en tres dosis por día. Se registró el nivel del dolor previo a la intervención, luego de cada período y al finalizar el estudio, y durante el tratamiento se per-

mitió que los participantes recibieran 200 mg adicionales de carbamazepina como terapia de rescate para el dolor.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Mann-Whitney.

Resultados

La distribución de sexos en los grupos fue similar, con una proporción de hombres y mujeres de 1.2:1; la media de edad al momento de la aparición del cuadro fue de 44.5 años (entre 25 y 58 años). El 55% de los pacientes tenía entre 40 y 49 años. En total estaban afectadas 30 ramas del trigémino en los 22 pacientes, con mayor predisposición a afección en el lado derecho (63%), y sólo un caso de alteración bilateral. En el 63% de los casos había compromiso de la rama mandibular y, en el resto, de la maxilar, sin afección de la rama oftálmica; en el 56.6% de los individuos había mayor compromiso del nervio alveolar inferior, seguido por la rama infraorbitaria del maxilar. En 8 casos se detectó más de una rama afectada y en el 68.2% de los pacientes se registró el antecedente de extracciones dentales múltiples, con 27.2% de sujetos que relacionaron la aparición del dolor con la extracción traumática. Cinco pacientes habían recibido previamente gabapentín; 2, amitriptilina, y 1, baclofeno, además de la carbamazepina, pero los habían abandonado al menos un mes antes de la presente investigación. Los niveles plasmáticos de carbamazepina fueron de 4.68 a 9.42 $\mu\text{g/ml}$ (media de 6.86 $\mu\text{g/ml}$); durante el estudio no se observaron alteraciones en el hemograma o el perfil de electrolitos.

Se detectaron diferencias significativas en los puntajes de dolor ($p < 0.05$) durante el tratamiento con cualquiera de los fármacos utilizados en comparación con la carbamazepina únicamente. Luego de los períodos de administración de estos fármacos se observó que no hubo interacción entre el período y el tratamiento, y la distribución de los efectos de los fármacos fue similar. Se halló una reducción considerable (que indicó mejoría clínica) en la media de los puntajes de dolor cuando los sujetos recibían alguno de los fármacos de la intervención luego de la carbamazepina únicamente; en ambos grupos, el patrón de alivio fue similar. Los dos fármacos se asociaron con mejoría significativa en actividades como el afeitado y el lavado de la cara, el peinado o el habla ($> 50\%$ de los pacientes). Los individuos informaron sentirse subjetivamente mejor cuando recibían lamotrigina en comparación con la pregabalina, pero 14 de ellos no fueron capaces de

diferenciar los dos tipos de tratamiento y en ningún caso afirmaron sentirse mucho peor cuando recibían alguno de estos fármacos.

No se informaron casos con efectos adversos graves durante el estudio y, si bien ambas terapias se asociaron con efectos adversos leves (náuseas, vómitos, disartria, pérdida de concentración, amnesia y reducción de la libido durante el uso de lamotrigina; mareos, náuseas, edema periférico, dolores musculares, aumento de peso y somnolencia cuando recibieron pregabalina), no motivaron el abandono del estudio. El uso concomitante de pregabalina y carbamazepina se asoció con la potenciación del efecto de somnolencia. Al finalizar el estudio, 11 individuos recibían una media de 240.68 mg diarios (entre 150 mg y 300 mg) de pregabalina; 9, una media de 310.90 mg diarios (entre 200 mg y 400 mg) de lamotrigina; en 2 casos no se manifestó alivio del dolor y se indicaron inyecciones periféricas con alcohol.

Luego de 6 meses, en 4 de los 11 pacientes tratados con pregabalina hubo alivio completo, pero en 6 se verificó alivio parcial ($> 50\%$) y un paciente se perdió en el seguimiento; de los que recibían lamotrigina, 2 informaron alivio completo; 4, alivio parcial, y 3 requirieron bloqueos con alcohol por síntomas agudos recidivantes.

Discusión y conclusiones

La neuralgia del trigémino representa uno de los cuadros con dolor orofacial más dolorosos, tanto que afectan incluso las actividades básicas de los pacientes, y los afectados tienen miedo de inducir paroxismos de dolor, que son, en gran medida, imprevisibles.

Las alternativas terapéuticas para esta enfermedad son limitadas y se asocian con la aparición de resistencia en gran parte de los casos. El agregado de lamotrigina o pregabalina se asoció con la mejoría en los síntomas, sin diferencias significativas entre los dos períodos de terapia. Se halló mejoría significativa en las actividades diarias de los pacientes tratados, con buena tolerancia (especialmente para la pregabalina) y sin la aparición de efectos adversos graves.

Los autores concluyen que la lamotrigina y la pregabalina son eficaces para aliviar el dolor por neuralgia del trigémino cuando se agregan al tratamiento con carbamazepina debido a resistencia a este fármaco. Es posible que la pregabalina sea superior a la lamotrigina en cuanto al perfil de eficacia y, especialmente, en lo relativo a los efectos adversos.

Terapia Aditiva con Pregabalina en el Dolor Neuropático no Controlado

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo

Add-On Treatment with Pregabalin for Patients with Uncontrolled Neuropathic Pain Who Have Been Referred to Pain Clinics

de

de la Calle JL, De Andres J, Pérez M, López V

integrantes de

Hospital Ramón y Cajal, Madrid; Valencia University General Hospital, Valencia y otros centros participantes; España

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por

Clinical Drug Investigation

34(12):833-844, Dic 2014

En la práctica clínica, la terapia aditiva con pregabalina puede ser una alternativa útil para el dolor neuropático no controlado.

Introducción

El tratamiento principal del dolor neuropático es el farmacológico, pero es bastante frecuente que, a pesar de todo, el dolor se transforme en refractario o no controlado o que los efectos adversos sean intolerables. En diversos estudios realizados en los EE.UU. y Europa se halló que, a pesar de recibir múltiples fármacos, en muchos pacientes persiste el dolor neuropático de intensidad moderada a grave. El dolor neuropático incontrolable se asocia con disminución en la calidad de vida, pérdida de productividad y aumento en la utilización de los recursos de salud.

La pregabalina es un ligando $\alpha_2\delta$ que en ensayos aleatorizados y controlados demostró ser eficaz en el tratamiento de diversos tipos de dolor neuropático periférico, como el asociado con la neuropatía diabética, la neuralgia posherpética y la neuralgia del trigémino, o central, como el secundario a la lesión de la médula. En diversas investigaciones no aleatorizadas se evaluó el efecto de la pregabalina sobre el tratamiento del dolor neuropático refractario, mientras que las de tipo aleatorizado no valoraron específicamente la eficacia en el dolor neuropático refractario. Poco se sabe sobre el efecto de la pregabalina sobre los diferentes tipos de dolor neuropático, como el espontáneo o el provocado.

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la pregabalina sobre el dolor, otros síntomas y los resultados informados por los pacientes con dolor neuropático no controlado; también, se analizaron los resultados del tratamiento con pregabalina en función de la enfermedad clínica y el tipo de dolor.

Métodos

El diseño del estudio UNIDOL fue de observación, multicéntrico, prospectivo y se realizó entre febrero de 2009 y febrero de 2010. Su objetivo fue evaluar el perfil clínico y el tratamiento previo de los pacientes con dolor neuropá-

tico no controlado derivados a una clínica especializada en dolor. Los participantes debían tener 18 años o más, dolor neuropático no controlado, con un puntaje igual o superior a 4 en el *Douleur Neuropathique 4 Questions* (DN4). Los resultados presentados comprenden a un subgrupo de la cohorte del estudio UNIDOL que no recibió previamente pregabalina y se le indicó al ingreso a la investigación ($n = 413$).

Al inicio, se recabó información referida a los datos demográficos, el tipo de especialista que derivó al paciente, la confirmación diagnóstica de dolor neuropático y de dolor no controlado según criterio del investigador, la etiología y la duración del dolor, las causas del dolor no controlado y la intensidad del dolor medida en una escala visual analógica (EVA) de 0 a 100 mm. Se les pidió a los investigadores que registraran la presencia y la intensidad de los diversos tipos de dolor neuropático provocado o espontáneo según el examen físico y las entrevistas clínicas.

Se completaron las versiones en español validadas de los siguientes cuestionarios: DN4, *Hospital Anxiety and Depression Scale*, *Medical Outcomes Study Sleep Scale*, *World Health Organization Disability Assessment Schedule* (WHO-DAS II) y el *Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire* (SATMED-Q). Las evaluaciones clínicas se realizaron a los 3 y a los 6 meses.

Las variables cuantitativas se describieron mediante medias y sus desviaciones estándares y las variables cualitativas, con frecuencias absolutas y relativas. Se evaluó el cambio en los puntajes de las escalas utilizadas a los 6 meses de tratamiento y se calculó el porcentaje de personas con una disminución en por lo menos el 50% en la intensidad del dolor, determinada por la EVA, y esto se consideró como respuesta al tratamiento.

Resultados

La cohorte estuvo compuesta por 728 pacientes, de los cuales 413 no habían recibido pregabalina previamente y

constituyó la muestra para el análisis. De estos 413 individuos, 34 (8.2%) interrumpieron su participación.

La edad promedio de los participantes fue de 58 años; el 62% eran mujeres; tenían dolor intenso, con una media del puntaje en la EVA de 76, una duración promedio del dolor de 2 años y una media del puntaje en el DN4 de 6.6. Las causas más frecuentes de dolor neuropático fue la radiculopatía (44%), seguida por el dolor de origen oncológico por el cáncer *per se* o secundario a radioterapia o quimioterapia (14%) y la neuralgia (9%). Con la excepción de la alodinia térmica, informada por el 64% de las personas, cada tipo de dolor espontáneo o provocado estuvo presente en el 75% de los casos.

La mayoría de los participantes (97%) recibió la pregabalina como terapia aditiva. La media de la dosis final de pregabalina fue de 319 ± 375 mg/día en los pacientes que la recibieron como terapia aditiva y de 209 ± 114 mg/día en los que lo hicieron como monoterapia. En los casos que recibieron la pregabalina como terapia aditiva, la dosis varió según la enfermedad clínica (dosis más elevadas en la plexopatía y la neuralgia del trigémino y más bajas en la radiculopatía).

Aproximadamente, el 75% de los participantes recibió por lo menos cuatro drogas para el tratamiento del dolor neuropático; las más frecuentes fueron los opioides (61%), los antidepresivos (50%) y los antiinflamatorios no esteroides (23%). Los dos tercios restantes de los participantes recibieron intervenciones no farmacológicas. Los puntajes más elevados en el DN4 se observaron en los casos de dolor neuropático central, neuropatía diabética, síndrome de dolor regional complejo y otras neuropatías.

Los pacientes que recibieron pregabalina como terapia aditiva presentaron una reducción significativa de 41 puntos en el puntaje de dolor en la EVA (54% de disminución) con respecto a los valores iniciales (de 76 a 35). Las personas que presentaron mayor mejoría en los puntajes de dolor fueron las que tenían dolor oncológico (64% de reducción), síndrome de dolor regional complejo (61% de reducción) y neuralgia del trigémino (59% de reducción), mientras que la mejoría fue inferior en aquellas con dolor neuropático central (31% de reducción). El tamaño del efecto para las modificaciones en el dolor fue grande para todas las enfermedades clínicas, excepto para el dolor neuropático central, en el que fue moderado.

Al final del ensayo, el 79% de los participantes presentó una disminución en la intensidad del dolor de por lo menos el 50% con respecto al inicio (respuesta). La mayor respuesta se halló en los pacientes oncológicos (88%) y el síndrome de dolor regional complejo (87%) y la inferior, en aquellos con dolor neuropático central (50%) y neuropatía diabética (58%). No hubo diferencias en la mejoría del dolor según su tipo (espontáneo o provocado); el porcentaje con respuesta varió entre el 87% en los pacientes con parestesias a 89.4% en aquellos con hiperalgesia mecánica. Se registraron mejorías significativas en todos los aspectos de la enfermedad. A los 6 meses hubo un 39% de reducción en la ansiedad, un 35% en la depresión y un 38% para los trastornos del sueño. El porcentaje de participan-

tes enfermos o muy enfermos, según el WHO-DAS II, disminuyó del 51.4% al inicio al 9.2% a los 6 meses.

El porcentaje de pacientes con interferencia grave o extrema del dolor en su vida se redujo del 44% a 14% durante el mismo período. La satisfacción con el tratamiento, evaluada con el SATMED-Q, aumentó en un 50% con respecto a los valores iniciales. Al igual que lo ocurrido con el dolor, las mejorías en estos aspectos de la enfermedad fueron superiores en las personas con síndrome de dolor regional complejo, plexopatía y neuralgia del trigémino, y los inferiores en aquellas con dolor neuropático central y neuropatía diabética. Los tamaños del efecto para la ansiedad, la depresión, el sueño y la satisfacción del tratamiento fueron moderados a grandes, según la enfermedad clínica y los aspectos de la enfermedad.

El porcentaje de individuos que presentaron efectos adversos, según el SATMED-Q, aumentó significativamente de un 51% al inicio, a un 65% a los 3 meses y a un 58% a los 6 meses, mientras que hubo un incremento del 7.7% entre el inicio y el final en la interferencia de los efectos adversos con las actividades de la vida diaria.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio indicaron que, en el dolor neuropático no controlado, de origen diverso, la terapia aditiva con pregabalina produjo la mejoría significativa en el dolor y en los síntomas de ansiedad, depresión y trastornos del sueño, así como en las actividades de la vida diaria.

Con respecto a la intensidad del dolor, la mejoría con la terapia aditiva con pregabalina alcanzó el 54%. El 80% de los participantes respondió al tratamiento. En investigaciones previas en pacientes con dolor refractario, la pregabalina mostró resultados buenos, pero en su mayoría leves. Las diferencias en el diseño, los criterios de valoración y las enfermedades de base pudieron explicar las diferencias encontradas entre este estudio y los previos.

La falta de un grupo control pudo haber sobreestimado los efectos del tratamiento en la presente investigación, pero este hecho también puede aplicarse a las publicadas previamente. Los participantes de este ensayo recibieron el tratamiento en una clínica especializada en dolor, lo cual pudo haber optimizado el régimen terapéutico y la dosis promedio de pregabalina, de 319 mg/día, mayor que la utilizada previamente. Este hecho avala la hipótesis de una mayor optimización terapéutica cuando los tratamientos se administran en las clínicas del dolor, en comparación con otros ámbitos, como la atención primaria o en diversas especialidades. Además de la mejoría en el dolor se observaron mejorías sustanciales en la ansiedad, la depresión, la calidad del sueño y la calidad de vida con la terapia aditiva con pregabalina, que fueron congruentes con las halladas en estudios clínicos aleatorizados sobre el dolor neuropático y el dolor neuropático refractario.

Si bien los resultados obtenidos deben interpretarse con precaución, debido a la naturaleza del análisis, la falta de un grupo control y el tamaño pequeño de la muestra para algunos subgrupos, la terapia aditiva con pregabalina fue

similarmente eficaz en todas las enfermedades clínicas estudiadas y tanto en el dolor espontáneo como provocado.

La tolerabilidad, evaluada por el SATMED-Q, fue buena, con un incremento en el 7% de los efectos adversos, que fue superado ampliamente por el grado de satisfacción alcanzado por los pacientes (aumento del 50%). Los autores sugieren un posible papel del cuestionario DN4

en la identificación de los pacientes con mayor grado de refractariedad.

En conclusión, en la práctica clínica, la terapia aditiva con pregabalina puede ser una alternativa útil para el dolor neuropático no controlado. Es necesaria la realización de ensayos clínicos aleatorizados y controlados para confirmar estos resultados.

Beneficios de la Pregabalina en Pacientes con Lumbalgia Crónica y Dolor Neuropático

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo

Effectiveness of Pregabalin for the Treatment of Chronic Low Back Pain with Accompanying Lower Limb Pain (Neuropathic Component): A Non-Interventional Study in Japan

de

Taguchi T, Igarashi A, Fujii K y colaboradores

integrantes de

Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube; University of Tokyo, Tokio; Japón
y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por

Fuente: Journal of Pain Research
8:487-497, 2015

Existe una relación recíproca entre el dolor crónico y los trastornos del sueño que puede observarse en pacientes con lumbalgia crónica y dolor neuropático. En estos casos, la pregabalina resulta beneficiosa para aliviar el dolor y los trastornos del sueño.

Introducción y objetivos

La lumbalgia es un cuadro prevalente que afecta a personas de todas las edades y se asocia con un nivel elevado de utilización de los recursos de salud y disminución de la productividad y de la calidad de vida, especialmente si el cuadro es crónico.

La fisiopatología de la lumbalgia es mixta, ya que puede incluir un componente nociceptivo, neuropático o relacionado con el procesamiento central del dolor. Si la lumbalgia es crónica, el síndrome más frecuente será el de dolor neuropático vinculado con el compromiso de una raíz nerviosa.

De acuerdo con la información disponible, existe una relación recíproca entre el dolor crónico y la alteración del sueño. Concretamente, los trastornos del sueño disminuirían el umbral del dolor, en tanto que la lumbalgia crónica parece afectar el sueño. Ambos cuadros coexisten con frecuencia. Una consecuencia de dicha coexistencia es el aumento del nivel de dolor, con la consiguiente disminución de la calidad del sueño, del desempeño y de la productividad.

Tanto el dolor como los trastornos del sueño afectan el desempeño cotidiano e influyen sobre el resultado del tratamiento analgésico. De hecho, en la actualidad se recomienda tener en cuenta la presencia de trastornos del sueño a la hora de evaluar la terapia a administrar en los pacientes con dolor neuropático.

El tratamiento de los pacientes con lumbalgia crónica es principalmente farmacológico. Lamentablemente, los analgésicos clásicos no resultan eficaces en presencia de dolor neuropático. Esto indica la necesidad de administrar otras drogas como la pregabalina. Este fármaco es considerado de primera línea para el tratamiento de los pacientes con diferentes tipos de dolor neuropático y actúa mediante la unión a la subunidad alfa₂delta de los canales

de calcio dependientes del voltaje, ubicados en el sistema nervioso central.

El presente estudio se llevó a cabo en Japón con el objetivo de evaluar los beneficios del tratamiento habitual, combinado o no con pregabalina, en pacientes con dolor neuropático y lumbalgia crónica atendidos en diferentes contextos.

Los autores evaluaron la perspectiva de los pacientes y prestaron especial atención a la interferencia del sueño, el dolor, el desempeño y el cambio clínico general al finalizar el tratamiento. El parámetro principal de evaluación fue el efecto de la droga sobre el sueño.

Pacientes y métodos

El estudio fue prospectivo, no intervencionista, de observación y de 8 semanas de duración. Los participantes fueron tratados mediante la estrategia analgésica convencional o con pregabalina, de acuerdo con el criterio del profesional correspondiente. Participaron adultos con lumbalgia crónica y dolor en la región de los miembros inferiores, ubicada por debajo de la rodilla, de al menos 3 meses de duración. El cuadro debía ser de gravedad moderada y no haber respondido al tratamiento con otros analgésicos.

Los pacientes fueron evaluados mediante la *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale*. El criterio principal de valoración fue el cambio del puntaje de la *Pain-Related Sleep Interference Scale* (PRISIS). Dicha escala se aplicó al inicio y luego de 4 y 8 semanas de tratamiento. En segundo lugar, se evaluó el cambio del nivel de dolor y del desempeño. También se estimó la proporción de pacientes que alcanzó una mejoría del 30% y el 50% del nivel de dolor y se aplicaron otras herramientas, como la *5-level, 5 dimension EuroQol* (EQ-5D-5L), la *Patient Global Impression of Change* (PGI-C) y la

Clinician Global Impression of Change (CGI-C). Por último, los autores analizaron la seguridad del tratamiento con pregabalina de acuerdo con la aparición de eventos adversos.

Resultados

Doscientos noventa y tres pacientes completaron el estudio. El 79% y 97.1% de los integrantes del grupo tratado con pregabalina o con la estrategia habitual completaron el estudio, respectivamente. La interrupción del tratamiento tuvo lugar principalmente debido a la aparición de eventos adversos y a la imposibilidad de seguimiento. De acuerdo con lo observado al inicio de la investigación, los grupos no difirieron en términos de las características demográficas y el diagnóstico clínico, aunque la intensidad del dolor fue significativamente superior entre los pacientes que recibieron pregabalina. En cambio, el puntaje en la PRSIS no difirió significativamente entre ambos grupos. Las drogas analgésicas más utilizadas por los pacientes fueron los antiinflamatorios no esteroideos. Todos los participantes recibían analgésicos y en ambos grupos se observaron casos de tratamiento con múltiples fármacos.

La dosis de pregabalina varió entre 25 y 300 mg/día. El resultado de la PRSIS obtenido a las 4 y a las 8 semanas de tratamiento indicó la superioridad significativa de la pregabalina en comparación con el tratamiento habitual. La disminución del dolor fue significativamente más frecuente entre los pacientes tratados con pregabalina, en comparación con los que recibieron el esquema habitual. También se observó la superioridad significativa de la pregabalina al evaluar la mejoría del desempeño, la calidad de vida y el estado general de salud. La mejoría general observada ante la administración de pregabalina tuvo lugar tanto desde la perspectiva de los pacientes como de los médicos. A diferencia de lo verificado al administrar pregabalina, el tratamiento habitual se asoció con una mejoría general en menos de la mitad de los pacientes. Tanto la CGI-C como la PGI-C indicaron diferencias significativas entre ambos grupos. Por último, no se observaron efectos adversos graves ante la administración de

pregabalina. Los cuadros más frecuentes fueron la somnolencia y los mareos.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la pregabalina mejoró significativamente los trastornos del sueño, el dolor, el desempeño y el estado de salud de los pacientes con lumbalgia crónica y dolor neuropático. Además, la droga resultó segura y bien tolerada y brindó ventajas en comparación con el tratamiento habitual, tanto desde el punto de vista clínico como en términos estadísticos.

La mejoría del sueño y del dolor fue significativa, y esperable si se considera la asociación recíproca entre ambos y la información obtenida en otros estudios.

Según lo señalado por otros autores, los efectos de la pregabalina sobre el desempeño y el estado de salud no estarían mediados únicamente por la analgesia sino que resultarían de la combinación del efecto sobre el dolor y la interferencia con el sueño. Al tener en cuenta el nivel al menos moderado de dolor y el deterioro funcional que presentaban los pacientes a pesar del tratamiento analgésico previo, puede señalarse que la pregabalina es una droga eficaz, cuya administración resulta apropiada en pacientes con dolor neuropático refractario. Además, en coincidencia con lo informado en estudios anteriores, la pregabalina fue segura y bien tolerada.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron el diseño abierto y de observación. Además, sólo se incluyeron pacientes con un nivel de dolor al menos moderado, que no respondían al tratamiento analgésico. Esto limitaría la generalización de los resultados.

Conclusión

La pregabalina resultó superior en comparación con el tratamiento estándar para mejorar el cuadro clínico de los pacientes con lumbalgia crónica y dolor neuropático. La droga puede emplearse sola o en combinación con otros tratamientos en forma segura. Su administración se asoció con la mejoría de los trastornos del sueño asociados con el dolor, del desempeño y del estado de salud general; esto se tradujo en la mejora de la calidad de vida.



**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorio Raymos.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, octubre de 2015.

Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.