



# Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 9 • Vol. 9, Nº 1 • Marzo 2019



## **Eficacia y Seguridad de la Pregabalina en el Dolor Neuropático Periférico Postraumático**

Journal of Neurology 265:2815-2824, Sep 2018. Pág. 3

## **Tratamiento de la Neuropatía Diabética Periférica Dolorosa con Pregabalina**

Research and Opinion 34(11):2015-2022, Nov 2018. Pág. 6

## **Pregabalina en el Dolor Neuropático Secundario a la Lesión de la Médula Espinal**

Clinical Journal of Pain 1-30, Nov 2018. Pág. 9

## **Uso de Gabapentinoideos en la Población Pediátrica**

Anesthesia & Analgesia 1-9, Nov 2018. Pág. 12

**Fuente:** Journal of Neurology 265:2815-2824, Sep 2018

**Autores:** Markman J, Resnick M, Knapp L y colaboradores

**Institución:** University of Rochester Medical Center, Rochester, EE.UU., y otros centros participantes

**Título:** Efficacy of Pregabalin in Post-Traumatic Peripheral Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial

# Eficacia y Seguridad de la Pregabalina en el Dolor Neuropático Periférico Postraumático

Un primer ensayo aleatorizado, controlado, de fase III y multinacional evaluó la eficacia analgésica y la tolerabilidad de la pregabalina en el dolor neuropático postraumático crónico, cuyo tratamiento no se ha dilucidado adecuadamente.

## Introducción

La lesión tisular puede alterar crónicamente el procesamiento nociceptivo periférico, convirtiendo al dolor agudo en crónico. Por su parte, diversos tipos de lesiones nerviosas son desencadenantes de dolor neuropático postraumático crónico (DNPT), como los síndromes posquirúrgicos. El tratamiento de este tipo de dolor no se ha dilucidado adecuadamente. La pregabalina es un gabapentinoide, ligando de la subunidad alfa2-delta de los canales de calcio dependientes del voltaje, y está aprobada en los EE.UU. para el tratamiento de 3 tipos de dolor neuropático: neuropatía periférica diabética, neuralgia posherpética y lesión de la médula espinal. Un estudio clínico aleatorizado, publicado en 2010, demostró la eficacia de la pregabalina para el dolor posquirúrgico o postraumático crónico. El objetivo de la presente investigación, aleatorizada, a doble ciego, controlada con placebo y de grupos paralelos fue evaluar la eficacia y tolerabilidad de la pregabalina durante 3 meses en el DNPT, en 101 centros de 11 países.

## Métodos

Participaron pacientes de 18 años o más, con DNPT por 6 meses o más después de un evento traumático quirúrgico o no quirúrgico. El puntaje promedio del dolor en la última semana antes de la pesquisa fue de 4 o más y el puntaje promedio en una escala numérica de 0 a 10 (0 ausencia de dolor, 10 el peor dolor posible) fue de 4 o más, y de 9 o menos entre los 5 y 14 días antes de la aleatorización. Se identificaron los nervios periféricos implicados en el dolor para confir-

mar su traumatismo, y el dolor se categorizó como neuropático sobre la base de criterios preespecificados. La investigación se llevó a cabo en 101 centros de 11 países (Bulgaria, Canadá, Dinamarca, Alemania, Hungría, Polonia, Rumania, Suecia, Sudáfrica, Corea del Sur y los EE.UU.). Luego de un período de pesquisa a simple ciego, se pasó a un período de tratamiento a doble ciego de 15 semanas, que comprendió 3 semanas de titulación de la dosis y 12 semanas de mantenimiento. El seguimiento se realizó cada 3 semanas. Los pacientes se dividieron al azar, en una relación 1:1, para recibir pregabalina o placebo. La dosis de pregabalina fue individualizada (dosis flexibles entre 150 y 600 mg). Durante el período de mantenimiento no se permitieron los ajustes de dosis, excepto para una disminución a criterio del investigador en caso de intolerancia.

El criterio principal de valoración fue el puntaje de dolor, registrado en un diario cada noche entre las 7 PM y la medianoche. Se les pidió a los participantes que describiesen el dolor neuropático en una escala numérica de 0 (ausencia de dolor) a 10 (el peor dolor posible) durante las últimas 24 horas, así como la afectación del sueño debida al dolor también en una escala numérica desde 0 (sin interferencia del sueño por el dolor) hasta 10 (interferencia completa del sueño por el dolor).

Los criterios secundarios de valoración comprendieron diversas escalas, cuestionarios y catálogos, como *Medical Outcomes Study-Sleep Scale* (MOS-SS), *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-sf), *European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire* (EQ-5D),

*Healthcare Utilization Economic Assessment, and Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Specific Health Problem (WPAI-SHP) y Patient Global Impression of Change (PGIC).*

El análisis principal preespecificado comparó el cambio entre el inicio y la semana 15 en el puntaje promedio del dolor mediante un modelo mixto de medidas repetidas. Los análisis secundarios compararon los cambios entre el inicio y el puntaje promedio del dolor semanal, así como la interferencia semanal con el sueño también en un modelo mixto de medidas repetidas. Se realizaron análisis de sensibilidad mediante análisis de covarianza y se utilizó un modelo lineal generalizado con función de vínculo logístico para comparar el porcentaje de pacientes que lograron una reducción del 30% y 50% en los puntajes promedio de dolor entre las semanas 1 y 15. Un valor de  $p$  inferior a 0.05 se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron en la población por intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados que recibieron por lo menos una dosis de la medicación en estudio).

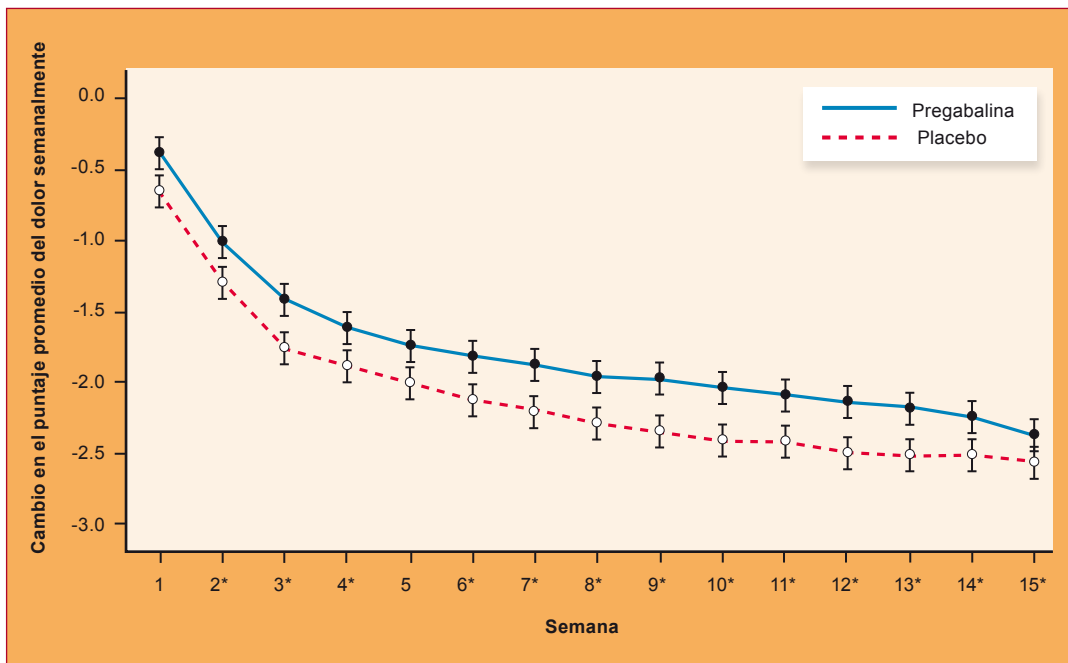
## Resultados

La investigación se llevó a cabo entre el 31 de octubre de 2012 y el 4 de agosto de 2015. Se dividieron al azar un total de 539 pacientes para recibir pregabalina ( $n = 274$ ) o placebo ( $n = 265$ ). Aproximadamente la mitad de los pacientes fueron del sexo masculino, la edad promedio de 53 años (20 a 85 años) y la mayoría de raza blanca (79.7%). La mitad de los pacientes fue sometida a cirugía, y el resto tuvo dolor secundario a otras lesiones traumáticas. Todos los participantes aleatorizados tuvieron un diagnóstico principal de lesión nerviosa periférica, y los nervios más comúnmente afectados fueron los peroneos (10.1%), los ulnares (6.6%), los surales (6.1%), el mediano (6%), el ciático (5.9%), los radiales (5.6%), el cutáneo lateral del muslo (5.3%) y otros (6.3%). Las características demográficas fueron similares entre los grupos. La duración promedio entre el comienzo de los síntomas y la incorporación al estudio fue de 8 años en ambos grupos. El puntaje promedio de dolor al inicio fue de 6.41 en el grupo de pregabalina y de 6.54 en el grupo placebo. La exposición previa a los gabapentinoides (40 participantes en total) fue mayor en el grupo placebo (9.4%) que en el grupo de pregabalina (5.5%). El

43.8% de los pacientes del grupo de pregabalina y el 49.1% del grupo placebo requirieron analgésicos concomitantes, y los más comúnmente utilizados fueron el ibuprofeno, el paracetamol y el tramadol. El porcentaje de pacientes que necesitó antidepresivos fue similar en ambos grupos y comprendió a 1 de 10 participantes. Dieciséis personas en el grupo de pregabalina y 37 en el grupo placebo recibieron medicación de rescate. Al final del período de titulación de la dosis, la dosis promedio de mantenimiento de pregabalina fue de 473.7 mg/día.

No hubo diferencias significativas entre los grupos en el puntaje promedio de dolor entre el inicio y la semana 15 (pregabalina contra placebo -0.22, intervalo de confianza del 95%: -0.54 a 0.10,  $p = 0.1823$ ). A la semana 15, en ambos grupos mejoraron los puntajes de dolor entre el inicio y el final, con un cambio promedio con respecto al inicio de -2.12 en el grupo de pregabalina y -1.90 en el grupo placebo. El análisis de sensibilidad confirmó los resultados. En las evaluaciones semanales, el grupo tratado con pregabalina presentó mayor mejoría en los puntajes promedio de dolor semanales que el grupo placebo, aunque en este último hubo un incremento en la respuesta en las semanas 14 y 15. Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas entre las semanas 2 y 13, excepto la semana 5. La diferencia entre los tratamientos fue de -0.31 ( $p < 0.05$ ) (Figura 1). Hubo más pacientes con una reducción en el 30% y 50% en el puntaje promedio del dolor en el grupo de pregabalina, en comparación con el grupo placebo. La incidencia de pacientes con respuesta aumentó en las primeras 3 semanas de tratamiento. Las diferencias favorecieron a la pregabalina, en comparación con el placebo, en cuanto a la respuesta del 30% en la disminución del dolor en las semanas 1 a 3 y del 50% en las semanas 3 a 5, 7, 9 y 11 a 14. En el grupo de pregabalina también hubo una diferencia estadísticamente significativa a su favor en la intensidad del dolor medida en el BPI-sf, en el PGIC y en la mejoría del sueño.

La tolerabilidad de la pregabalina fue buena y los efectos adversos más frecuentes fueron los mareos y la somnolencia, que se produjeron más frecuentemente con este fármaco, con respecto al placebo. El 50.4% de los pacientes del grupo de pregabalina y el 40% de los del grupo placebo presentaron, por lo menos, un efecto adverso.



**Figura 1.** Cambio, con respecto al inicio, en el puntaje promedio del dolor semanal (puntaje en la escala numérica en el dolor diario en la población por intención de tratar).

\* $p < 0.05$  no ajustada en el modelo mixto de medidas repetidas. Los cambios en el puntaje promedio del dolor semanal  $\pm$  error estándar se estimaron en el modelo mixto de medidas repetidas. Los puntajes promedio del dolor semanales en la escala numérica se derivaron de los diarios y se calcularon como la media de los puntajes disponibles en los 7 días.

Generalmente, semana "n" en el puntaje promedio de dolor se definió como el promedio de los puntajes de dolor diarios de 7 días entre el día 2+7\* (n-1) al día 1+7\*n. Se requirieron por lo menos 4 entradas dentro de los últimos 7 días para calcular el puntaje promedio.

Los puntajes en la escala numérica oscilaron entre 0 (ausencia de dolor) y 10 (el peor dolor posible), con los puntajes más altos que indicaron mayor dolor.

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio no demostraron una ventaja estadísticamente significativa con el uso de pregabalina, en comparación con el placebo, en los puntajes promedio de dolor entre el inicio y la semana 15. No obstante, en las evaluaciones semanales hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mayor parte de ellas a favor de la pregabalina. Algo similar sucedió con los criterios secundarios de valoración. Según los investigadores, el suyo fue el primer ensayo aleatorizado, controlado, de fase III y multinacional que evaluó la eficacia analgésica de la pregabalina en el DNPT. El efecto beneficioso significativo de la pregabalina en los criterios secundarios de valoración, como en la intensidad del dolor medida por el BPI-sf, puede indicar que la ausencia de una diferencia significativa en el criterio principal de valoración puede atribuirse a otros factores, como el diseño de la investigación, la titulación de la dosis, la elección de la dosis adecuada, la duración del período de dosis fija, la diversidad geográfica

de los centros participantes y la respuesta diferencial a lo largo del tiempo, especialmente en el grupo placebo. La tolerabilidad de la pregabalina fue buena y congruente con el perfil de seguridad del fármaco.

En conclusión, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la pregabalina y el grupo placebo en el cambio en el puntaje promedio de dolor entre el inicio y la semana 15. Es necesaria la realización de más investigaciones.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
www.siicsalud.com/dato/resic.php/159466

**Fuente:** Current Medical Research and Opinion 34(11):2015-2022, Nov 2018  
**Autores:** Parsons B, Li C, Emir B, Vinik A  
**Institución:** Eastern Virginia Medical School, Norfolk, EE.UU., y otros centros participantes  
**Título:** The Efficacy of Pregabalin for Treating Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy in Subjects with Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus

# Tratamiento de la Neuropatía Diabética Periférica Dolorosa con Pregabalina

Se evaluaron las diferencias de los perfiles clínicos de los pacientes con diabetes tipo 1 y con diabetes tipo 2 en el tratamiento del dolor por neuropatía diabética periférica con pregabalina. Esta fue bien tolerada y mejoró los niveles de dolor y la calidad del sueño de los pacientes.

## Introducción

Entre el 30% y el 50% de los pacientes con diabetes presentan neuropatía diabética periférica (NDP); esta puede ser asintomática o estar asociada con entumecimiento, hormigueo, debilidad o dolor. La mitad de estos pacientes presenta NDP dolorosa (NDPd).

La pregabalina está aprobada por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos para el tratamiento de la NDPd, y algunas guías clínicas la recomiendan como tratamiento de primera línea. Además, varios ensayos clínicos demostraron su eficacia y seguridad.

Debido a que la diabetes tipo 1 (DBT1) y la diabetes tipo 2 (DBT2) difieren en su fisiopatología, predisposición genética, edad de inicio y proporción de pacientes que presentan NDP, no se puede asumir que respondan de la misma manera al tratamiento.

El objetivo de este estudio fue analizar la información agrupada de 10 ensayos clínicos para evaluar si existen diferencias, entre pacientes con DBT1 y con DBT2, en la eficacia y seguridad de la pregabalina para el tratamiento de la NDPd.

## Materiales y métodos

Se seleccionaron estudios de una base de datos de ensayos clínicos sobre pregabalina, que habían durado por lo menos 5 semanas, evaluaron la eficacia y seguridad de la pregabalina en sujetos con NDPd y registraron información sobre el tipo de diabetes de los participantes. Se usó la información agrupada de 10 ensayos clínicos aleatorizados, a do-

ble ciego, controlados con placebo, con una duración entre 5 y 13 semanas. Los criterios de inclusión fueron edad de 18 años o más, tener diagnóstico de NDPd, valores de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) menores de 11% y polineuropatía dolorosa distal, simétrica o sensomotora durante por lo menos 6 meses. Se completó una escala diaria de dolor (en la que 0 equivale a ausencia de dolor, y 10 al peor dolor posible) durante una semana, en la que los participantes debían presentar un promedio basal de 4 o más. Los criterios de exclusión fueron presentar una comorbilidad médica o psiquiátrica o el uso de algún fármaco o droga que pusiera en riesgo su salud o pudiera interferir con la recolección o interpretación de los resultados. En cada estudio, los participantes dieron su consentimiento informado por escrito y todos los protocolos fueron aprobados por comités de revisión institucionales o comités de ética. Los participantes registraron diariamente los puntajes de dolor durante todo el estudio.

Los cambios en la calidad del sueño se registraron diariamente con una escala entre 0 (el dolor no interfiere con el sueño) y 10 (el dolor interfiere completamente/no puede dormir por el dolor de la NDP).

La información sobre tolerabilidad y seguridad se recolectó a partir de los eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART) codificados en el *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Los eventos adversos (EA) fueron categorizados por relación potencial con la droga en estudio, gravedad, si

fueron o no EA serios (EAS) y si determinaron o no el abandono del tratamiento (temporaria o permanentemente).

Los cambios en los puntajes de dolor y la alteración del sueño se analizaron semanalmente hasta la semana 12 mediante un modelo mixto de medidas repetidas (MMMR). Las probabilidades de los participantes de tener una respuesta del 30% o del 50% en los puntajes de dolor por NDP o de calidad del sueño fueron evaluadas en la última visita mediante un análisis de la última observación realizada (LOCF, por su sigla en inglés).

## Resultados

Dentro del grupo de pregabalina, 156 participantes (8.7%) tenían DBT1 y 1632 (91.3%) DBT2, mientras que en el grupo placebo, 92 (9.6%) tenían DBT1 y 868 (90.4%) DBT2. Dentro del mismo tipo de DBT, las características demográficas y clínicas basales eran similares. Los pacientes con DBT1, en comparación con aquellos con DBT2, presentaban una mediana de edad aproximadamente 10 años menor y un promedio de años desde el diagnóstico (mediana 8.4-9.6) y de inicio de la NDPd (mediana 1.4-1.7) mayores. Además, tenían niveles de HbA<sub>1c</sub> mayores (mediana 8.3% frente a 7.6%-7.7%). La distribución de sexo, dolor y calidad del sueño era similar entre los participantes con DBT1 y con DBT2.

La media (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]) de cambio en el puntaje de dolor basal por diferencia de tratamiento (pregabalina menos placebo), evaluado por MMMR, fue significativa en todas las semanas de tratamiento para ambos tipos de DBT ( $p < 0.05$ ). La mayor reducción se observó en la primera semana y se mantuvo estable durante las 12 semanas. No se modificaron los resultados al controlar por edad, peso y duración de la DBT.

El *odds ratio* (OR) de alcanzar una respuesta del 50% fue similar en todos los participantes (1.83; IC 95%: 1.35 a 2.48,  $p < 0.0001$ ), en los pacientes con DBT2 (1.82; IC 95%: 1.52 a 2.20,  $p < 0.0001$ ) y en aquellos con DBT1 (1.84; IC 95%: 1.04 a 3.26,  $p = 0.037$ ). De la misma manera, los OR para alcanzar un nivel de respuesta del 30% fue similar en todos los participantes (1.96; IC 95%: 1.48 a 2.60,  $p < 0.0001$ ), en los pacientes con DBT2 (1.91; IC 95%: 1.61 a 2.27,  $p < 0.0001$ ) y en aquellos con DBT1 (2.01; IC 95%: 1.18 a 3.44,  $p = 0.010$ ).

En el análisis MMMR de sueño se observaron mejoras semanales por diferencia de tratamiento para ambos tipos de DBT. El mayor cambio se vio durante la primera semana y se mantuvo estable durante las 12 semanas. Al controlar por edad, peso y duración de diabetes, se observó que el peso influía en la calidad del sueño ( $p = 0.001$ ). La media  $\pm$  desviación estándar (DE) del peso fue de  $78.7 \pm 19.7$  kg (pregabalina) y  $84.7 \pm 21.7$  kg (placebo) en pacientes con DBT1, y de  $89.2 \pm 21.6$  kg (pregabalina) y  $87.8 \pm 23.0$  kg (placebo) en pacientes con DBT2. Sin embargo, no se encontró interacción significativa cuando se evaluó el peso por tipo de DBT ( $p > 0.05$ ).

En el análisis LOCF, el OR de alcanzar una respuesta del 50% fue significativo para todos los pacientes (1.88; IC 95%: 1.41 a 2.51,  $p < 0.0001$ ), para los sujetos con DBT2 (2.05; IC 95%: 1.72 a 2.45,  $p < 0.0001$ ) y para los pacientes con DBT1 hubo una tendencia a alcanzarla (1.72; IC 95%: 0.99 a 2.98,  $p = 0.053$ ).

Todos los pacientes presentaron OR significativos para alcanzar una respuesta del 30% en calidad del sueño con pregabalina (1.91; IC 95%: 1.44 a 2.53,  $p < 0.0001$ ); mientras que en aquellos con DBT1 el OR fue de 1.81 (IC 95%: 1.06 a 3.09,  $p = 0.030$ ), y en los pacientes con DBT2 fue de 2.01 (IC 95%: 1.69 a 2.39,  $p < 0.0001$ ).

Los EA más comunes con pregabalina (mareos, somnolencia, edema periférico y aumento de peso) fueron congruentes con su perfil de seguridad y similares entre los sujetos con DBT1 o DBT2. Sin embargo, tanto en los pacientes que recibieron pregabalina como en aquellos que recibieron placebo, la incidencia de hipoglucemia (DBT1 frente a DBT2, pregabalina: 5.8% vs. 1.5%; placebo: 4.3% vs. 0.6%) y de vómitos (DBT1 frente a DBT2, pregabalina: 5.8% vs. 1.3%; placebo: 3.3% vs. 1.2%) fue más alta en los sujetos con DBT1, al igual que la de náuseas (DBT1 frente a DBT2, pregabalina: 7.1% vs. 3.3%) y de artralgias (DBT1 frente a DBT2, 5.1% vs. 1.1%). La incidencia de todos los EA fue baja (menor del 10% en cada grupo). Pocos pacientes tuvieron EAS, sin diferencias entre aquellos con DBT1 o DBT2, dentro de los mismos grupos de tratamiento. El abandono definitivo del tratamiento fue bajo.

## Discusión

En las 13 semanas de tratamiento con pregabalina, los pacientes con DBT2 mostraron

mejorías en todos los análisis para dolor y sueño. Los pacientes con DBT1 alcanzaron mejorías con significación estadística en la mayoría de los análisis, y una tendencia a la mejoría en los restantes: el puntaje de sueño en la semana 12 por el MMR y las chances de lograr una respuesta del 50% para calidad del sueño en el análisis LOCF. La única covariable significativa en la calidad del sueño fue el peso. Sin embargo, los pacientes con DBT1 tratados con pregabalina presentaban un peso menor que los del grupo placebo (78.7 vs. 84.7 kg). Además, se observó una falta de interacción significativa entre peso y tipo de DBT, y las respuestas al tratamiento fueron similares entre los participantes con DBT1 y DBT2.

Los participantes con DBT1 eran una décima parte de los individuos con DBT2, y esto pudo afectar el poder estadístico. Por ejemplo, en la falta de efecto para alcanzar una respuesta del 50% para calidad del sueño en el análisis LOCF; mientras que en el análisis MMR, que es más sensible, mostró mejoras generales. Los patrones similares de respuesta del 50% entre grupos sugieren que las diferencias numéricas en la respuesta al tratamiento con pregabalina para mejorar la calidad del sueño no son clínicamente significativas.

La incidencia de EART era congruente con el perfil de seguridad de la pregabalina. Las tasas de EART, EAS y EA fueron más altas en el grupo de pregabalina, pero similares entre los tipos de DBT. Al comparar los pacientes con DBT1 con aquellos con DBT2 en el grupo de pregabalina, una proporción mayor abandonó el tratamiento definitivamente (16.0% vs. 12.4%), redujo la dosis o abandonó temporariamente el tratamiento (11.5% vs. 5.9%). Son necesarios más estudios para determinar si estas diferencias son

clínicamente significativas. Una posible limitación del presente análisis es que había una proporción mayor de pacientes con DBT2, al igual que sucede en la realidad, estimada en 5% de sujetos con DBT1 y 95% de pacientes con DBT2. Esta diferencia en número de participantes y las variaciones inherentes en los perfiles demográficos entre la DBT1 y la DBT2 hizo que no sea posible emparejar a los participantes por edad, sexo y duración de la diabetes. Además, se informó que una disminución del 2% o más en los valores de HbA<sub>1c</sub> en 3 meses podría provocar neuropatía dolorosa inducida por el tratamiento. Sin embargo, no se pudieron analizar cambios en la HbA<sub>1c</sub>.

### Conclusión

Los distintos tipos de diabetes presentan perfiles clínicos de NDPd diferentes, por lo tanto, no se puede asumir que los pacientes con DBT1 y DBT2 respondan de la misma manera a los mismos tratamientos. La pregabalina mejoró el dolor en comparación con placebo, tanto en sujetos con DBT1 como en aquellos con DBT2. También mejoró la calidad del sueño en el análisis MMR. La pregabalina fue bien tolerada, independientemente del tipo de diabetes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159465](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159465)

**Fuente:** Clinical Journal of Pain 1-30, Nov 2018

**Autores:** Yu X, Liu T, Li J y colaboradores

**Institución:** Zhongshan Hospital of Dalian

University, Dalián, China

**Título:** Efficacy and Safety of Pregabalin in Neuropathic Pain Followed Spinal Cord Injury: A Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

# Pregabalina en el Dolor Neuropático Secundario a la Lesión de la Médula Espinal

Los resultados del análisis agrupado de cinco estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados indicaron la eficacia y la posible seguridad de la pregabalina para el tratamiento del dolor crónico secundario a la lesión de la médula espinal.

## Introducción

Se estima que más del 60% de los pacientes con lesión de la médula espinal (LME) presenta dolor crónico que, a su vez, es la principal causa de discapacidad inducida por la LME. El dolor crónico asociado con la LME puede ser nociceptivo o neuropático y, con frecuencia, es resistente a los fármacos y provoca disminución en la calidad de vida. El dolor neuropático secundario a la LME es provocado por cambios poco claros, complejos y numerosos a nivel del sistema nervioso central, y el tratamiento comprende a los gabapentinoides, como el gabapentín y la pregabalina. Esta última fue aprobada en 2004 por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del dolor neuropático. Es un análogo estructuralmente similar al neurotransmisor inhibidor ácido gamma aminobutírico (GABA) y posee efectos anticonvulsivos y analgésicos, así como reacciones adversas similares a las del gabapentín. La acción de la pregabalina es mediante la modulación de los canales de calcio, ya que bloquea los canales de calcio dependientes del voltaje de tipo P/Q al unirse a la subunidad **alfa2delta-1** en la membrana postsináptica. La inhibición del ingreso de calcio suprime la liberación de los neurotransmisores excitatorios y evita el dolor neuropático periférico. Los estudios aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo también demostraron la eficacia y seguridad de la pregabalina para el tratamiento del dolor neuropático relacionado con la LME, aunque en algunos ensayos se demostró un incremento en la frecuencia de mareos, náuseas y somnolencia leve a moderada con pregabalina, en

comparación con el placebo y el gabapentín. No obstante, en un metanálisis de estudios aleatorizados y controlados publicado en 2017, no se encontró una diferencia significativa en los efectos adversos entre la pregabalina y el placebo. El objetivo de los autores del presente metanálisis fue demostrar la eficacia y confirmar la seguridad de la pregabalina en el dolor neuropático relacionado con la LME.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión sistemática y metanálisis de los ensayos multicéntricos, controlados y aleatorizados para comparar la eficacia y seguridad de la pregabalina, con respecto al placebo, en el dolor neuropático asociado con la LME. La revisión se realizó según las normas PRISMA (*Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Embase y *Cochrane library* hasta mayo de 2018. Los criterios de inclusión fueron los estudios clínicos controlados que utilizaron pregabalina para el tratamiento del dolor neuropático en los pacientes adultos con LME traumática y no traumática. Los criterios de exclusión fueron: embarazo, edad menor de 18 años, otras enfermedades graves, daño cerebral, torácico y de órganos abdominales, antecedentes de uso de gabapentín y trastornos neurológicos y ortopédicos. Se excluyeron los artículos de las publicaciones duplicadas y los ensayos clínicos no controlados.

La calidad de los estudios se evaluó en forma independiente por dos de los investigadores. El riesgo de sesgo se estableció mediante la escala de 5 puntos de Jadad. La calidad de



la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se evaluaron con el método *Grading of recommendations assessment, development, and evaluation* (GRADE).

El criterio principal de valoración preespecificado fue el dolor a las 4 semanas o más después de instaurado el tratamiento. Se analizó el porcentaje de pacientes tratados con pregabalina que lograron el alivio del dolor en más de un 30% y más del 50%, en comparación con el placebo. Los criterios secundarios de valoración fueron los relacionados con la seguridad, como los siguientes efectos adversos: mareos, somnolencia, edema periférico, boca seca, y los puntajes de depresión y ansiedad determinados en la escala *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la prueba de chi cuadrado y el estadístico  $I^2$ , y la fuente de heterogeneidad ( $I^2$ ) se evaluó mediante modelos de meta-regresión. Se utilizó un modelo de efectos fijos y otro de efectos aleatorios para el análisis de subgrupos según la homogeneidad ( $I^2 < 50\%$ ) y la heterogeneidad ( $I^2$  de 50% o más). Cuando la fuente de heterogeneidad provino de estudios de baja calidad, se realizó un análisis de sensibilidad. Para los datos dicotómicos, se calcularon los riesgos relativos (RR), con los métodos de Mantel-Haenszel y DerSimonian Laird para los modelos de efectos fijos y de efectos aleatorios, respectivamente. Para las variables continuas se calcularon las diferencias promedio de los ensayos individuales, en los modelos de efectos fijos y aleatorios mediante, los métodos de varianza inversa y de DerSimonian Laird, respectivamente. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

## Resultados

Un total de 5 ensayos aleatorizados y controlados cumplieron con los criterios de inclusión y se incluyeron en la reseña (3 aleatorizados y controlados de grado I, uno de tipo cruzado de grado III y el restante de tipo abierto de grado III). Estas 5 investigaciones comprendieron 261 pacientes asignados al grupo de pregabalina y 216 que recibieron placebo. No se encontró un sesgo significativo de publicación según la escala de 5 puntos de Jadad. Todos los estudios incluidos se publicaron en idioma inglés, y la pregabalina se utilizó para el tratamiento del dolor neuropático asociado con la LME. Las evaluaciones en esas investigaciones se realizaron a las 4, 12, 17, 18 y 53 semanas. Las esca-

las utilizadas para evaluar el dolor fueron el puntaje en la escala analógica visual (EAV), el cuestionario, en su forma abreviada, *McGill Pain Questionnaire* (SF-MPQ), la escala para valoración del dolor neuropático *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANNS) y el inventario de 10 ítems modificado *Brief Pain Inventory* (mBPI-10). Los efectos adversos como somnolencia, mareos, edema periférico y sequedad de boca, y los puntajes de ansiedad y depresión se evaluaron de diversas formas que midieron la interferencia con el sueño, la escala HADS y los cuestionarios *Euroqol questionnaire* (EQ-5D) y *Short-Form Health Survey Questionnaire 36* (SF-36). En 4 estudios se presentaron análisis de subgrupos. Todos los participantes recibieron dosis flexibles de pregabalina que oscilaron entre 150 mg/día y 600 mg/día, según la respuesta y la tolerabilidad.

Para el análisis de eficacia clínica de la pregabalina en el alivio del dolor neuropático secundario a la LME se incluyeron 4 estudios, los cuales abarcaron 237 pacientes tratados con pregabalina y 234 que recibieron placebo. El análisis de los datos conjuntos indicó una disminución significativa en el dolor con el uso de pregabalina, por lo menos 4 semanas después de instaurado el tratamiento (diferencia promedio ponderada -1.54, IC 95%: -2.33 a -0.75,  $I^2 = 74\%$ ,  $p = 0.0001$ ); una mejoría superior al 30% (RR: 1.83, IC 95%: 1.37 a 2.46,  $I^2 = 35\%$ ,  $p < 0.0001$ ) y superior al 50% (RR: 2.40, IC 95%: 1.53 a 3.77,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.0001$ ) con el fármaco activo, en comparación con el placebo. Un total de 88 de 202 personas lograron un alivio del dolor de por lo menos un 30%, y 55 de 202 pacientes lograron un alivio de por lo menos un 50%. Dos de los estudios que analizaron la eficacia de la pregabalina en el alivio del dolor a largo plazo documentaron buenos resultados con el fármaco a las 17 y 53 semanas. El análisis agrupado de 2 ensayos indicó un incremento significativo en los efectos adversos en los individuos tratados con pregabalina, en comparación con el placebo (RR: 1.36, IC 95%: 1.18 a 1.577,  $I^2 = 0\%$ ,  $p < 0.0001$ ). La pregabalina disminuyó significativamente los puntajes de ansiedad (-1.50, IC 95%: -2.99 a -0.00,  $I^2 = 74\%$ ,  $p = 0.05$ ) y depresión (-0.34, IC 95%: -0.55 a -0.12,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.002$ ) en la escala HADS, en comparación con el placebo.

La mayoría de los efectos adversos fueron leves a moderados y no se asociaron con la

**Tabla 1.** Análisis estratificado de los eventos adversos entre los grupos de pregabalina y placebo

| Eventos                         | Incidencia (N/total) |         | Heterogeneidad     |      | Modelo de efecto | Metanálisis         |      |
|---------------------------------|----------------------|---------|--------------------|------|------------------|---------------------|------|
|                                 | Pregabalina          | Placebo | I <sup>2</sup> (%) | p    |                  | RR (IC 95%)         | p    |
| Edema periférico <sup>1-3</sup> | 21/202               | 11/194  | 61                 | 0.08 | aleatorizado     | 1.51 (10.40 - 5.76) | 0.55 |
| Somnolencia <sup>1-3</sup>      | 75/202               | 29/194  | 78                 | 0.01 | aleatorizado     | 2.23 (0.97 - 5.14)  | 0.06 |
| Mareos <sup>1-3</sup>           | 44/202               | 15/194  | 64                 | 0.06 | aleatorizado     | 2.57 (1.00 - 6.56)  | 0.05 |
| Boca seca <sup>1-3</sup>        | 20/182               | 11/174  | 75                 | 0.41 | aleatorizado     | 2.03 (0.37 - 10.99) | 0.41 |

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

1. Siddall PJ, et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury. A placebo-controlled trial. *Neurology* 67:1792-1800, 2006.

2. Vranken JH, et al. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 136:150-157, 2008.

3. Cardenas DD, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 80:533-539, 2013.

dosis o la frecuencia de administración de la pregabalina. Sin embargo, el metanálisis estratificado no mostró diferencias en los efectos adversos principales (somnolencia, mareos, edema periférico y boca seca) entre la pregabalina y el placebo (p de 0.05 o más). Los mareos parecen ser el efecto adverso principal del tratamiento con pregabalina (RR: 2.57, IC 95%: 1 a 6.56, I<sup>2</sup> = 64%, p = 0.05) (Tabla 1).

### Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados del metanálisis de 5 ensayos multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo indicaron la mayor eficacia de la pregabalina, en comparación con el placebo. La pregabalina produjo un alivio del dolor y redujo los puntajes en las escalas de ansiedad y depresión en la escala HADS. La pregabalina ya había demostrado ser eficaz en la ansiedad, y los resultados de este metanálisis demostraron la modulación de la ansiedad y la depresión luego de la LME con este fármaco. Antes se había demostrado que el dolor secundario a la LME suele ser resistente a los analgésicos y difícil de tratar. Este metanálisis confirmó que la administración de pregabalina en pacientes con dolor neuropático secundario a LME fue eficaz para reducir el dolor, en comparación con el placebo. El porcentaje de pacientes que lograron un alivio del dolor de por lo menos el 30% y del 50% fue significativamente superior, en comparación con el grupo placebo.

Hay controversias acerca de si la pregabalina aumentó los efectos adversos, con respecto al placebo, y algunos estudios mostraron que fueron dependientes de la dosis. El análisis agrupado de la presente investigación indicó que los pacientes con LME tratados con pre-

gabalina fueron más susceptibles a presentar efectos adversos que aquellos que recibieron placebo. Los mareos pueden ser el efecto adverso principal del tratamiento con pregabalina. No obstante, la mayoría de los efectos adversos fueron leves a moderados, lo cual demuestra que la pregabalina es un fármaco relativamente seguro para el tratamiento del dolor neuropático secundario a la LME.

Las diferencias en los criterios de valoración entre los estudios, la ausencia de datos de ensayos clínicos, el escaso tamaño de la muestra y el mayor número de efectos adversos limitan la extracción de conclusiones certeras sobre la definición de seguridad y los efectos adversos. La evaluación GRADE indicó una calidad de la evidencia muy baja (grado I, n = 3) a moderada (grado III, n = 2).

En conclusión, los resultados de este metanálisis indicaron la eficacia y la posible seguridad de la pregabalina para el tratamiento del dolor crónico secundario a la LME. El fármaco produjo un alivio en los puntajes de dolor y una mejoría de por lo menos el 30% y el 50% en el dolor, así como una mejoría en la ansiedad y la depresión. Los efectos adversos con la pregabalina fueron superiores a los observados con el placebo, y los más frecuentes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siic.salud.com

Acceda a este artículo en siic.salud



**Código Respuesta Rápida**  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siic.salud.com/dato/resic.php/159495](http://www.siic.salud.com/dato/resic.php/159495)

**Fuente:** Anesthesia & Analgesia 1-9, Nov 2018

**Autores:** Egunsola O, Wylie C, Chitty K, Buckley N

**Institución:** University of Sydney, Sídney, Australia

**Título:** Systematic Review of the Efficacy and Safety of Gabapentin and Pregabalin for Pain in Children and Adolescents

# Uso de Gabapentinoides en la Población Pediátrica

Esta reseña resalta la escasez de datos que avalen el uso clínico de los gabapentinoides, la primera opción para el dolor neuropático y para el dolor persistente en los adultos, para el alivio del dolor en los niños y adolescentes.

## Introducción

El dolor puede ser neuropático por la compresión nerviosa o su interrupción, o nociceptivo por inflamación o lesión tisular. La prevalencia del dolor en los niños y adolescentes oscila entre el 4% y el 80% y esta variación se debe al tipo de dolor y al método de evaluación. La Organización Mundial de la Salud recomienda una estrategia en dos pasos para el tratamiento del dolor y comprende la selección de analgésicos según la gravedad y la persistencia del dolor en niños y adolescentes. Los gabapentinoides, como gabapentín y pregabalina, están aprobados como alternativas terapéuticas o adyuvantes para el dolor persistente en los adultos y son la primera opción para el dolor neuropático. La *American Pain Society* y la *American Society of Anaesthesiologists* también los recomiendan como parte de la terapia multimodal para el dolor posoperatorio, con menores efectos adversos en comparación con los opioides. Estos fármacos son análogos estructurales del ácido gamma aminobutírico y su efecto analgésico se logra por la unión a las subunidades  $\alpha 2\delta$ -1 de los canales de calcio dependientes del voltaje, que controlan la liberación de neurotransmisores excitatorios. En los niños, el gabapentín está aprobado para el tratamiento de la epilepsia, pero según conocimiento de los autores, no se ha establecido la seguridad y eficacia en el dolor neuropático y posoperatorio. En el caso de la pregabalina, en la población pediátrica no se estableció su eficacia y seguridad en la epilepsia y el dolor. En esta revisión sistemática, los autores se propusieron analizar las pruebas disponibles acerca de la eficacia y seguridad del gabapentín y la pregabalina para el tratamiento del dolor en niños y adolescentes.

## Métodos

La revisión adhirió a las normas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Embase, Medline, Scopus y *Web of Science* hasta noviembre de 2017, de los artículos controlados y aleatorizados, publicados en idioma inglés, sobre los efectos analgésicos del gabapentín y la pregabalina en los niños y adolescentes menores de 18 años, con un comparador activo o con placebo. Los tipos de dolores fueron agudo, perioperatorio, crónico y recurrente. Además, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos de interés. Se decidió no contactar a los autores de las investigaciones incluidas en búsqueda de información adicional.

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de niños y adolescentes que presentaron alivio del dolor con el uso de gabapentín y pregabalina. Los criterios secundarios de valoración fueron las mediciones del dolor como el volumen de analgésicos requeridos y el porcentaje de pacientes pediátricos con algún efecto adverso con las intervenciones. Dos de los autores evaluaron independientemente la elegibilidad de los artículos, y las discrepancias se resolvieron por consenso. Los datos extraídos fueron las características del estudio, de las poblaciones, de las intervenciones y de comparadores y los desenlaces. Se evaluó la calidad metodológica sobre la base de *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, especialmente los métodos de aleatorización, el enmascaramiento, la presencia de datos incompletos, los informes selectivos, el apoyo financiero y otras fuentes de limitaciones metodológicas.

Debido a la heterogeneidad de los resultados de los estudios, no fue posible la presentación con medidas sumarias y se describieron los resultados originales de cada investigación.

## Resultados

Se incluyeron 7 estudios, 6 sobre la eficacia del gabapentín (5 de ellos sobre el alivio profiláctico del dolor posquirúrgico de la adenoamigdalectomía o la escoliosis y uno para el tratamiento del síndrome de dolor regional crónico o dolor neuropático) y uno sobre la eficacia de la pregabalina para la fibromialgia (Arnold y colaboradores).

Ninguno de los estudios se consideró con un bajo riesgo de limitaciones metodológicas, 4 se consideraron como riesgo global poco claro de limitaciones metodológicas (todos sobre gabapentín) y los otros 3 (inclusive el estudio sobre pregabalina) se consideraron de alto riesgo global. El riesgo más alto de limitaciones metodológicas correspondió a la categoría otras fuentes.

Debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos y la variabilidad en la evaluación de los resultados asociados con el dolor, no pudo realizarse un agrupamiento de los da-

tos y se presentaron los resultados de cada estudio en forma individual.

Hubo heterogeneidad sobre las indicaciones de tratamiento, los comparadores y los criterios de valoración. Los puntajes de dolor y el consumo de analgésicos posoperatorios fueron los métodos más frecuentemente utilizados para la determinación de la eficacia analgésica.

Se excluyeron 2 de los ensayos clínicos sobre la eficacia del gabapentín para el tratamiento del dolor luego de la adenoamigdalectomía debido a las pruebas acerca de fabricación de datos. Dos de los 4 estudios sobre gabapentín demostraron una reducción significativa en el dolor, puesto de manifiesto porque un número inferior de pacientes requirieron antiinflamatorios no esteroides intravenosos durante el período posoperatorio inicial y por un consumo significativamente inferior de morfina al segundo día, en comparación con el placebo. Dos de las investigaciones no detectaron un efecto positivo del gabapentín, sin diferencias significativas en la intensidad del dolor medido en la *Colored Analog Scale*, en comparación con la amitriptilina, y sin diferencias significativas en el consumo total de morfina a las 24 horas del posoperatorio, en

**Tabla 1.** Porcentaje de pacientes con efectos adversos con los gabapentínidos frente a los comparadores en una reseña sistemática, con respecto a la eficacia de la analgesia de gabapentín y pregabalina en los niños y adolescentes.

| Referencia         | Criterio principal de valoración   | Intervención  | Comparador 1  | Comparador 2 | Significación  |
|--------------------|--|---|---|--------------|--|
| Brown y col.       | Eventos adversos potencialmente relacionados con los fármacos en estudio (%)   | 5.9   | 11.7  |              | No significativo   |
| Mayell y col.*     | Mareos<br>Náuseas<br>Vómitos<br>Sedación<br>Prurito  | 13<br>26<br>16<br>17<br>5   | 21<br>25<br>12<br>8<br>6  |              | No significativo<br>No significativo<br>No significativo<br>No significativo<br>No significativo   |
| Mohamed y Al-Sersy | Vómitos o arcadas en la unidad de atención postanestesia por hasta 6 horas después del alta de la unidad a la sala (%)   | 20.8  | 43.1  |              | Significativamente inferior en el grupo tratado con gabapentín   |
| Arnold y col.      | Cualquier efecto adverso (%)<br>Efectos adversos serios (%)<br>Efectos adversos graves (%)<br>Mareos (%)<br>Náuseas (%)<br>Cefaleas (%)<br>Aumento de peso (%)<br>Fatiga (%)<br>Somnolencia (%)<br>Dolor orofaríngeo (%)<br>Dolor en extremidades (%)<br>Pirexia (%)<br>Dorsalgia (%)<br>Infección del tracto respiratorio superior<br>Vómitos<br>Aumento de peso mayor del 7% | 70.4<br>1.9<br>5.6<br>29.6<br>22.2<br>18.5<br>16.7<br>14.8<br>9.3<br>7.4<br>7.4<br>7.4<br>5.6<br>5.6<br>5.6<br>21.6 | 64.2<br>0<br>5.7<br>13.2<br>9.4<br>18.9<br>0<br>7.5<br>3.8<br>3.8<br>0<br>5.7<br>9.4<br>7.5<br>7.5<br>0 |              | No analizado<br>No analizado<br>No analizado<br>No analizado<br>No analizado<br>No analizado<br>No analizado<br>No analizado<br>No analizado<br>No analizado<br>No analizado<br>No analizado<br>No analizado<br>No analizado<br>No analizado<br>No analizado |

\*Presentado como el número de efectos adversos más que el porcentaje de pacientes

comparación con el placebo. El estudio sobre pregabalina no encontró una diferencia significativa en el cambio promedio en el puntaje de dolor sobre la base de una escala de puntuación numérica, con respecto al placebo.

El número de criterios secundarios de valoración del dolor osciló entre 0 y 35 (mediana 13). Un estudio informó una disminución significativa en el dolor con gabapentín para 4 de los 15 criterios secundarios de valoración, sin diferencias significativas en el consumo total de morfina en los días 1, 3, 4 y 5 del posoperatorio y en el puntaje de dolor por fuera del período posoperatorio y en la mañana inmediatamente posterior a la cirugía. Dos ensayos no documentaron la eficacia del gabapentín en 4 de los 24 criterios secundarios de valoración. El estudio sobre pregabalina informó una reducción significativa en el puntaje del dolor con el fármaco activo durante 11 de las 15 semanas y en la impresión global de cambio para el paciente y sus padres, así como en la mejoría en el puntaje de calidad del sueño para 2 de las 15 semanas evaluadas.

El efecto adverso más comúnmente informado fueron las náuseas, con frecuencia asociadas con los vómitos en el 17% y 26% de los pacientes. En la Tabla 1 se muestra el porcentaje de pacientes con efectos adversos con los gabapentinoides, con respecto a los comparadores.

### Discusión y conclusión

Comentan los autores que se encontraron solamente 7 estudios aleatorizados y controlados acerca de la eficacia y seguridad del gabapentín y la pregabalina en niños y adolescentes. De ellos, 5 correspondieron al uso perioperatorio de gabapentín, uno al empleo de este fármaco sobre el dolor neuropático y solamente uno sobre la utilización de pregabalina en la fibromialgia. Esta reseña destaca la escasez de investigaciones y, por ende, de datos basados en la evidencia, sobre el uso de gabapentinoides en los niños y adolescentes. En los 5 estudios incluidos (se excluyeron 2 por pruebas acerca de la fabricación de los datos) hubo heterogeneidad sobre las

indicaciones de tratamiento, los comparadores y los criterios de valoración. En 2 de los 4 ensayos que lo analizaron, se observó una reducción significativa en el dolor con el gabapentín, con una disminución significativa en el consumo de analgésicos, en comparación con placebo o los comparadores activos. No se identificó un efecto para la pregabalina con el criterio principal de valoración del dolor. Los criterios secundarios de valoración fueron altamente heterogéneos y los resultados fueron mixtos e incongruentes.

Los datos con respecto a la prevalencia de efectos adversos fueron relativamente congruentes y los más frecuentes fueron las náuseas para el gabapentín y los mareos para la pregabalina. Sin embargo, solamente un estudio informó un porcentaje diferente de efectos adversos entre los gabapentinoides y el comparador. Destacan que la seguridad del gabapentín como anticonvulsivo fue extensamente estudiada en los niños y adolescentes, mientras que la seguridad de la pregabalina es desconocida. La presente reseña aporta información adicional sobre el efecto perioperatorio del gabapentín, una indicación emergente para el uso de los gabapentinoides en la población pediátrica.

La principal limitación de la reseña es la inclusión solamente de artículos en idioma inglés y la decisión de no contactar a los autores de las investigaciones incluidas en búsqueda de información adicional.

En conclusión, este metanálisis resalta la escasez de datos que avalen el uso clínico de los gabapentinoides para el alivio del dolor en los niños y adolescentes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicsalud.com

| Acceda a este artículo en siicsalud  |  |
|--|--|
|  | <b>Código Respuesta Rápida</b><br>(Quick Response Code, QR)  |
|  | Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.<br><a href="http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159494">www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159494</a> |

**Investigación+Documentación S.A.**  
Arias 2624 (C1429DXT) Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4702 1011  
i+d@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el Laboratorio Baliarda. El arte y el diseño de la portada fueron realizados por Laboratorio Baliarda. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

**Baliarda en Neurología** es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre.

Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Baliarda ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura.

Colección **Baliarda en Neurología**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.