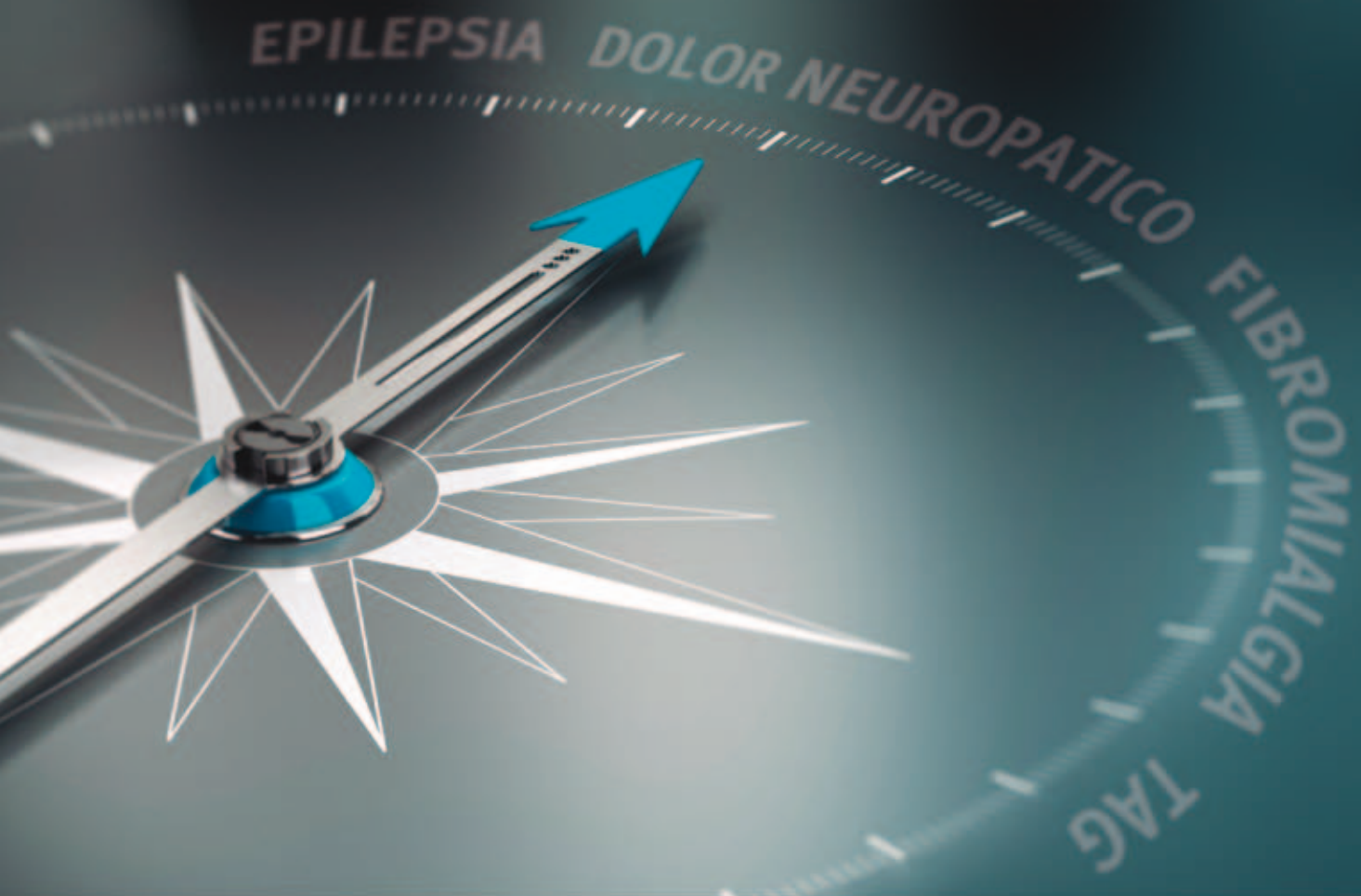




Baliarda en

NEUROLOGIA

Año 8 • Vol. 8, N° 3 • Septiembre 2018



Aumento de la Dosis de Pregabalina en Pacientes con Dolor Neuropático

Journal of Pain Research 10:1769-1776, Jul 2017. Pág. 3

Importancia de Optimizar la Dosis de Pregabalina para el Tratamiento del Dolor Neuropático

Postgraduate Medicine 129(8):921-933, Nov 2017. Pág. 7

Disminución del Dolor Posquirúrgico en los Procedimientos Cervicofaciales

Clinical Oral Investigations 22(1):119-129, Ene 2018. Pág. 10

Ventajas de la Premedicación con Pregabalina

Anesthesia: Essays and Researches 11(2):330-333, Jun 2017. Pág. 13

La Pregabalina es de Utilidad para los Pacientes con Dolor Neuropático

Current Medical Research and Opinion 33(8):1353-1359, Ago 2017. Pág. 16

Fuente: Journal of Pain Research 10:1769-1776, Jul 2017

Autores: Serpell M, Latymer M, Prieto R y colaboradores

Institución: Stobhill Ambulatory Care Hospital, Glasgow, Reino Unido; y otros centros participantes

Título: Neuropathic Pain Responds Better to Increased Doses of Pregabalin: An In-Depth Analysis of Flexible-Dose Clinical Trials

Aumento de la Dosis de Pregabalina en Pacientes con Dolor Neuropático

Existe una proporción considerable de pacientes con dolor neuropático que no responden en forma adecuada al tratamiento con dosis relativamente bajas de pregabalina. En dichos casos, el aumento de la dosis puede ser beneficioso.

Introducción y objetivos

El dolor neuropático es un cuadro crónico y frecuente que genera una carga significativa, tanto para los pacientes como para el sistema de salud. De acuerdo con los datos disponibles, tiene lugar como consecuencia directa de una lesión o de una enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. Tanto el diagnóstico como el tratamiento del paciente con dolor neuropático representan un desafío para los profesionales. A pesar de la disponibilidad de fármacos, el abordaje terapéutico es complicado, especialmente en presencia de cuadros graves.

La pregabalina es una droga que actúa sobre la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio dependientes de voltaje, cuya administración se encuentra aprobada para el tratamiento de los pacientes con neuropatía diabética periférica, neuralgia herpética periférica o lesiones de la médula espinal. Asimismo, el tratamiento con este fármaco también se encuentra aprobado en casos de dolor neuropático de origen central o periférico. Su empleo es considerado una opción terapéutica de primera línea para los pacientes con diferentes tipos de dolor neuropático, de acuerdo con los criterios de la *European Federation of Neurological Societies*, la *International Association for the Study of Pain* y la *American Academy of Neurology*.

La eficacia de la pregabalina en pacientes con dolor neuropático fue demostrada en diferentes tipos de estudios clínicos y metanálisis. Según lo estimado, el tratamiento de los pacientes con neuropatía diabética periférica con dosis de pregabalina ≥ 300 mg diarios resulta más eficaz en comparación con el uso de do-

sis ≤ 150 mg diarios. No obstante, en ciertos casos se observa una respuesta terapéutica adecuada ante el uso de dosis inferiores de la droga. De acuerdo con lo antedicho, en la práctica clínica, habitualmente se recomienda el escalamiento paulatino de la dosis hasta alcanzar una dosis eficaz y bien tolerada de la droga. Sin embargo, en muchos casos se observa la ausencia de aumento de la dosis por parte de los profesionales, a pesar de la falta de respuesta al tratamiento con dosis bajas. De hecho, muchos pacientes reciben < 150 mg diarios de pregabalina.

Los datos disponibles permiten indicar que algunos pacientes con dolor neuropático no responden al tratamiento con dosis bajas de pregabalina, pero presentan mejoría al recibir dosis más elevadas del fármaco. Estos hallazgos pueden ser de ayuda para orientar la práctica clínica de los profesionales a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

En el presente análisis se evaluó la información obtenida en seis estudios aleatorizados y controlados con placebo sobre el uso de dosis flexibles de pregabalina en pacientes con dolor neuropático. El objetivo de los autores fue evaluar la respuesta de los pacientes con dolor neuropático que no respondían ante la administración de dosis inicialmente bajas de pregabalina y recibieron un incremento de dichas dosis.

Métodos

El presente análisis se llevó a cabo mediante la consideración de los resultados obtenidos en estudios aleatorizados, de grupos paralelos y controlados con placebo, sobre el uso de pregabalina para el tratamiento de los

pacientes con dolor neuropático. Las dosis de pregabalina administradas en los estudios fueron flexibles y oscilaron entre 150 y 600 mg/día. El parámetro principal empleado para la evaluación de la eficacia del tratamiento fue la modificación del puntaje medio correspondiente a la aplicación de escalas de valoración del dolor ante la administración de pregabalina. Dicho puntaje fue comparado con el obtenido ante el uso de placebo. El puntaje medio considerado fue el correspondiente a los últimos siete días de seguimiento. Con el fin de contar con la información necesaria, se empleó un registro diario que fue completado por los pacientes de acuerdo con una escala numérica de 11 puntos, donde 0 se correspondió con la ausencia de dolor y 10 con la presencia de dolor de intensidad máxima.

Los estudios incluidos en el presente análisis fueron realizados entre julio de 2001 y mayo de 2008. Los pacientes procedían de diferentes regiones, como Asia, Europa, Norteamérica, Sudamérica y Medio Oriente. También se consideró la información obtenida en 27 estudios aleatorizados y controlados con placebo realizados en pacientes con dolor neuropático que recibieron dosis fijas de pregabalina. Solo se incluyeron estudios cuyos protocolos se correspondieron con la *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, la *International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice Guidelines* y la Declaración de Helsinki.

Los pacientes incluidos en el presente análisis presentaron un nivel mayor o igual al 80% de cumplimiento del tratamiento con la droga de interés. Dicha estimación tuvo lugar de acuerdo con la cantidad total de días de uso de una dosis válida de pregabalina. Además, solo se consideraron los pacientes que permanecieron en el estudio durante un período mínimo de 28 días y recibieron una dosis estable de pregabalina durante al menos cuatro días. Para efectuar el análisis, los pacientes fueron agrupados según el esquema de dosificación recibido durante cada semana, tanto en la etapa de titulación como en la fase de mantenimiento. Las dosis consideradas fueron 150 mg diarios; 150 a 300 mg diarios; 150 a 300 a 400 mg diarios; 150 a 300 a 450 a 600 mg diarios; 150 a 300 a 600 mg diarios y 300 a 600 mg diarios.

Los resultados correspondientes a los pacientes con un buen nivel de cumplimiento terapéutico o con un cumplimiento terapéu-

tico deficiente según cada dosis administrada fueron analizados mediante un método estadístico descriptivo. Los parámetros evaluados incluyeron la proporción de pacientes que lograron una disminución mayor o igual al 30% y al 50% del puntaje medio inicial correspondiente al nivel de dolor, así como el cambio medio de dicho puntaje ante la administración de una nueva dosis de pregabalina. Tanto la disminución mayor o igual al 30% del puntaje medio correspondiente al dolor como el cambio en 2 puntos de dicho resultado fueron considerados significativos desde el punto de vista clínico.

Con el fin de realizar el análisis descriptivo, se requirió que los pacientes presentaran un nivel mayor o igual al 80% de cumplimiento del tratamiento con pregabalina. El porcentaje de modificación del puntaje medio correspondiente al dolor desde el inicio del estudio fue evaluado mediante un modelo estructural marginal; dicho modelo se seleccionó debido a que sirve para analizar covariables múltiples e independientes del tiempo. Entre estas variables se incluyen aspectos clínicos y demográficos.

Asimismo, el modelo aplicado permite analizar covariables dependientes del tiempo, como la evolución clínica y el resultado del tratamiento, aun en ausencia de información completa y en presencia de factores de confusión. Esto último es frecuente en estudios en los cuales se utilizan dosis flexibles de las drogas.

El modelo estructural marginal incluyó un abordaje de medidas repetidas que utilizó el tratamiento como una covariable dependiente del tiempo. Esto resultó en la obtención de una población equilibrada en términos de covariables independientes y dependientes del tiempo. Así, fue posible comparar tratamientos mediante un modelo de medidas repetidas. La inclusión de los pacientes en el modelo tuvo lugar sin importar el nivel de cumplimiento terapéutico, aunque se llevó a cabo un análisis adicional en el cual solo se incluyeron los pacientes con un nivel de cumplimiento terapéutico mayor o igual al 80%.

También se realizó un análisis de sensibilidad que permitió la estimación de la modificación del puntaje correspondiente al nivel de dolor desde el inicio hasta el momento de la evaluación. La modificación de dicho puntaje fue comparada según la administración de dosis flexibles o fijas de pregabalina.

Resultados

El tratamiento con dosis flexibles de pregabalina tuvo lugar en un total de 889 pacientes con dolor neuropático, 761 de los cuales presentaron un nivel de cumplimiento terapéutico mayor o igual al 80%. Estos 761 pacientes recibieron dosis estables de la droga durante un mínimo de 4 días y permanecieron en el estudio durante un período mínimo de 28 días. En consecuencia, fueron incluidos en el análisis descriptivo. La formación de grupos según el perfil de dosificación y de respuesta al tratamiento tuvo lugar en un total de 717 pacientes. No se observaron diferencias significativas entre los sujetos con diferentes niveles de cumplimiento terapéutico en términos demográficos o clínicos, de acuerdo con las evaluaciones efectuadas al inicio del estudio.

De acuerdo con los resultados de la evaluación acumulada de la proporción de pacientes que presentaron un nivel de respuesta del 30% o 50% de disminución del dolor, cada aumento de la dosis de pregabalina se asoció con el reclutamiento de nuevos respondedores. En este sentido, se observó que, ante la administración de 150 a 300 mg/día de pregabalina, un total de 100 pacientes no respondieron al tratamiento con 150 mg diarios de la droga, y el aumento de dicha dosis hasta 300 mg diarios se asoció con la obtención de respuesta terapéutica en 43 pacientes de los 100 que no habían respondido al tratamiento con dosis inferiores. Este patrón también se observó en otros casos, lo cual permite indicar que, en ausencia de respuesta al tratamiento ante la administración de una determinada dosis de pregabalina, el aumento de dicha dosis puede vincularse con la obtención de respuesta (Figuras 1 y 2).

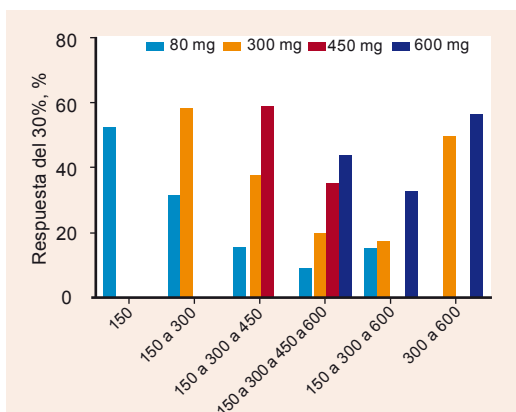


Figura 1. Proporción acumulada de pacientes que presentaron una respuesta analgésica del 30% según la dosis, para cada esquema terapéutico. El porcentaje acumulado de pacientes con una disminución $\geq 30\%$ del puntaje medio correspondiente al dolor desde el inicio del tratamiento hasta la administración de una nueva dosis, evaluado según el esquema terapéutico, indicó un aumento del índice de respuesta correspondiente al 30% de mejoría ante el incremento de la dosis de pregabalina.

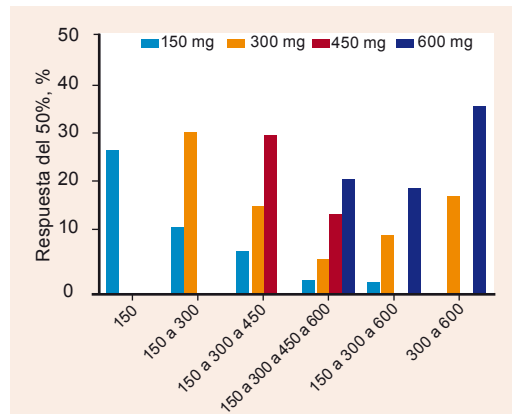


Figura 2. Proporción acumulada de pacientes que presentaron una respuesta analgésica del 50% según la dosis, para cada esquema terapéutico.

El porcentaje acumulado de pacientes con una disminución $\geq 50\%$ del puntaje medio correspondiente al dolor desde el inicio del tratamiento hasta la administración de una nueva dosis, evaluado según el esquema terapéutico, indicó un aumento del índice de respuesta correspondiente al 50% de mejoría ante el incremento de la dosis de pregabalina.

Los pacientes que recibieron incrementos menores de la dosis de pregabalina presentaron un cambio más notorio del puntaje correspondiente al nivel de dolor, en comparación con los pacientes que recibieron un aumento más acentuado de la dosis de pregabalina. Esto indicaría que los pacientes que respondieron en mayor medida ante el uso de dosis menores de la droga tuvieron menos probabilidades de recibir un incremento significativo de la dosis. También se observó que los individuos que recibieron un aumento notorio de la dosis de pregabalina presentaron un cambio más acentuado del puntaje ante cada incremento de dicha dosis. La evaluación del subgrupo de pacientes que no cumplieron el tratamiento con pregabalina en forma adecuada indicó una frecuencia notoriamente inferior de respuesta al tratamiento, al considerar la disminución del 30% o del 50% del puntaje de las escalas de evaluación del dolor, en comparación con los sujetos que cumplieron el tratamiento. Finalmente, los resultados del modelo estructural marginal indicaron que la administración de dosis mayores de pregabalina se asoció con un cambio más significativo del nivel medio de dolor al considerar los datos obtenidos en los estudios en los cuales se administraron dosis fijas de la droga.

Discusión

A la hora de analizar los resultados obtenidos en el presente análisis, deben considerarse ciertas limitaciones. En primer lugar, el análisis descriptivo se llevó a cabo únicamente en los pacientes que habían cumplido con un 80% o más del tratamiento. Es posible que aquellos que cumplieron con

menos del 80% del tratamiento hayan presentado un nivel inferior de respuesta ante la administración de pregabalina. Dichos pacientes no pueden considerarse representativos de la población tratada con la dosis en cuestión, con lo cual fueron excluidos del análisis. Esto resulta en una sobreestimación potencial de la proporción de sujetos que respondieron ante la administración de cada dosis de pregabalina, en comparación con lo observado en la población general.

Es probable que muchos de los pacientes atendidos en la práctica clínica habitual presenten un nivel de cumplimiento terapéutico inferior al 80% al recibir pregabalina para reducir el dolor neuropático. Esto indica la importancia de favorecer el cumplimiento terapéutico como parte de la práctica clínica. No obstante, los autores destacaron que el análisis se llevó a cabo tanto en los pacientes que presentaron un nivel de cumplimiento terapéutico mayor o igual al 80% como en la población total de pacientes. La información obtenida en ambos casos fue equivalente.

En conclusión, muchos de los pacientes con dolor neuropático que no responden al tra-

tamiento con una dosis determinada de pregabalina responderán con posterioridad al incremento de dicha dosis. Por lo tanto, los profesionales deberían cumplir las recomendaciones terapéuticas vigentes y aumentar la dosis de pregabalina hasta alcanzar un nivel adecuado en términos de eficacia analgésica, que se asocie con un perfil aceptable de tolerabilidad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
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/158389

Fuente: Postgraduate Medicine 129(8):921-933, Nov 2017

Autores: Arnold L, McCarberg B, Park P y colaboradores

Institución: University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati; Neighborhood Healthcare, San Diego, EE.UU.

Título: Dose-Response of Pregabalin for Diabetic Peripheral Neuropathy, Postherpetic Neuralgia, and Fibromyalgia

Importancia de Optimizar la Dosis de Pregabalina para el Tratamiento del Dolor Neuropático

En muchos casos, el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático asociado con cuadros como la neuropatía diabética periférica, la neuralgia posherpética y la fibromialgia tiene lugar mediante el uso de pregabalina.

Introducción y objetivos

La dosis inicial de pregabalina aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) es de 150 mg diarios, y puede incrementarse en forma paulatina y de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de cada paciente, hasta alcanzar una dosis máxima de 300 a 600 mg diarios, según el cuadro clínico.

Existen diferentes cuestiones a considerar para definir la dosis óptima para cada paciente con dolor neuropático, especialmente el equilibrio entre la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento. Según lo observado, el aumento de la eficacia del tratamiento relacionado con el incremento de la dosis de pregabalina puede acompañarse por un aumento de la incidencia de eventos adversos y del índice de discontinuación en pacientes con neuropatía diabética periférica, neuralgia posherpética o fibromialgia. Los beneficios del tratamiento con una dosis recomendada de pregabalina fueron demostrados en pacientes con fibromialgia, evaluados mediante la escala *Patient Global Impression of Change* (PGIC).

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la asociación entre la dosis de pregabalina y la respuesta al tratamiento en pacientes con neuropatía diabética periférica, neuralgia posherpética o fibromialgia. Se tuvieron en cuenta el alivio del dolor, la calidad del sueño, el resultado de la escala PGIC y la incidencia, prevalencia y resolución de los eventos adversos.

Pacientes y métodos

Los autores analizaron la información obtenida en 9 estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo en los cuales se utilizaron dosis fijas de pregabalina. La duración de los estudios osciló entre 5 y 14 semanas y las dosis fijas de pregabalina fueron de 75 a 600 mg diarios. Los pacientes fueron adultos y presentaban un puntaje medio ≥ 4 ante la aplicación de una escala numérica de 0 a 11 puntos para evaluar el nivel de dolor. Dicho puntaje debía estar presente durante un período mínimo de 4 días, al inicio del estudio. También se aplicó una escala analógica visual (VAS; *visual analog scale*) de 0 a 100 mm incluida en el *Short-Form McGill Pain Questionnaire*, en la que el resultado debía ser ≥ 40 mm.

La evaluación inicial del dolor tuvo lugar de acuerdo con la sintomatología percibida por los pacientes durante las últimas 24 horas, valorada mediante la escala numérica en un registro diario. La respuesta al tratamiento fue considerada ante la disminución del 30% o del 50% del puntaje medio semanal correspondiente al dolor. Solo se consideraron respondedores los pacientes que completaron el estudio y presentaron alivio del dolor $\geq 30\%$ o 50% al final del estudio. El dolor y la calidad del sueño fueron evaluados en forma diaria y en horario matutino, en tanto que la PGIC se aplicó al final del estudio.

La seguridad del tratamiento se evaluó según la incidencia de eventos adversos observada en los 9 estudios empleados en el aná-

lisis de eficacia, combinados con 5 estudios adicionales. Los autores evaluaron la incidencia y la prevalencia de los eventos adversos más frecuentes. También se analizaron los índices de discontinuación de los eventos adversos más frecuentes.

La relación entre la dosis y la respuesta fue analizada mediante una curva hiperbólica. Los parámetros considerados fueron la concentración máxima de la droga, el efecto máximo de esta, la dosis eficaz 50 y la dosis correspondiente a la obtención del 50% de la concentración máxima del fármaco, entre otros. La dosis de pregabalina se analizó según el total diario administrado, sin importar la cantidad de tomas. Finalmente, el análisis de seguridad se llevó a cabo mediante un método descriptivo.

Resultados

El cumplimiento de los estudios realizados en pacientes con neuropatía diabética periférica tuvo lugar en el 84.7% al 91.8% de los casos, en tanto que los pacientes que recibieron placebo participaron hasta el final de los estudios en el 85.4% al 94.9% de los casos. En cuanto a los análisis realizados en pacientes con neuralgia posherpética, los índices de cumplimiento oscilaron entre 63.4% y 88.1% ante la administración de pregabalina y 63.3% y 87.7% ante la administración de placebo. En cuanto a los estudios efectuados en pacientes con fibromialgia, el índice de cumplimiento ante la administración de pregabalina y placebo fue del 58.4% al 82.8% y del 67.9% al 74%, respectivamente.

El presente análisis fue efectuado en un total de 1438 pacientes con neuropatía diabética periférica, de los cuales 979 recibieron pregabalina. La cantidad de pacientes con neuralgia posherpética y fibromialgia fue 1250 y 2022, respectivamente. De ellos, un total de 852 y 1517 recibieron pregabalina, en el mismo orden. La dosis media general de pregabalina administrada a los pacientes con neuropatía diabética periférica fue de 316.9 mg diarios. Los sujetos con neuralgia posherpética recibieron 247.1 mg diarios, en tanto que los pacientes con fibromialgia recibieron 367.3 mg diarios de pregabalina.

La probabilidad de obtener una mejoría del dolor $\geq 30\%$ o del 50% fue dependiente de la dosis de pregabalina y aumentó a medida que se incrementó esta última. Esto se observó en presencia de dolor neuropático asociado con neuropatía diabética periférica, neuralgia posherpética y fibromialgia,

aunque fue más acentuado en los dos primeros casos. El aumento de la dosis de pregabalina también se asoció con mejoría de la calidad del sueño y del puntaje de la escala PGIC. Los eventos adversos más frecuentes informados en todos los estudios fueron los mareos y la somnolencia. Dichos cuadros se observaron especialmente durante la primera semana de tratamiento y, en general, disminuyeron con el transcurrir del tiempo. Los pacientes con fibromialgia presentaron una frecuencia superior de eventos adversos, aunque también se observó una disminución de dicha frecuencia con el correr del tiempo. El aumento ponderal tuvo lugar en el 4.2% al 6.2% de los pacientes con neuropatía diabética periférica, en el 1.7% al 6.5% de los individuos con neuralgia posherpética y en el 7.6% al 14% de los pacientes con fibromialgia que recibieron pregabalina en dosis de 150 a 600 mg/día. La incidencia de aumento ponderal aumentó ante el incremento de la dosis de pregabalina. Los casos nuevos de aumento ponderal generalmente se observaron entre la semana 6 y la semana 8 de seguimiento.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente análisis, la probabilidad de respuesta al tratamiento con pregabalina en pacientes con dolor neuropático aumenta a medida que se incrementa la dosis de la droga. No obstante, dicho incremento fue más elevado entre los pacientes con neuropatía diabética periférica o neuralgia posherpética en comparación con los individuos con fibromialgia. La mejoría de la calidad del sueño y del puntaje de la escala PGIC también aumentó a medida que lo hizo la dosis de pregabalina.

Los resultados obtenidos en diferentes estudios retrospectivos permiten confirmar que la pregabalina es administrada en dosis insuficientes en pacientes con neuropatía diabética periférica, neuralgia posherpética o fibromialgia. Concretamente, el análisis de la información incluida en la *Thomson Reuters MarketScan Database* indicó que más del 85% de los pacientes con dolor neuropático asociado con dichas enfermedades recibe menos de 300 mg diarios de pregabalina. La dosis promedio hallada en dicha base de datos fue de 100 a 199 mg diarios de pregabalina en la mayoría de los pacientes, en tanto que solo el 18% de los sujetos recibieron 300 a 399 mg diarios de la droga.

En el presente análisis, todos los pacientes alcanzaron la dosis final requerida de pregabalina el día 16 de tratamiento. En la práctica clínica, la titulación de la droga es lenta debido a cuestiones de tolerabilidad. Los eventos adversos asociados con la administración de pregabalina contribuyen con la decisión de los profesionales de utilizar dosis relativamente bajas. Tanto los mareos como la somnolencia fueron los eventos adversos informados con mayor frecuencia. No obstante, los índices de prevalencia disminuyeron con el correr del tiempo. Esto coincide con lo hallado en otros estudios sobre la naturaleza transitoria de los eventos adversos de la pregabalina, y su aparición durante las primeras etapas del tratamiento.

El aumento ponderal asociado con el uso de pregabalina se vinculó con la dosis empleada. La aparición de aumento ponderal tuvo lugar luego de un período de tratamiento considerable, a diferencia de lo observado para otros eventos adversos cuya aparición se observó al inicio del tratamiento. Dicho hallazgo coincide con lo informado en otros estudios. El enfoque ante este efecto adverso puede ser más simple si se considera que el aumento ponderal se estabiliza en la mayoría de los pacientes que reciben pregabalina, aunque es sabido que un leve aumento ponderal puede generar un nivel significativo de malestar. Desafortunadamente, en el presente análisis no se contó con información sobre el peso corporal inicial de los pacientes. No obstante, existen estudios en los cuales se halló que la mayoría de los pacientes tratados con pregabalina mantenían una variación dentro del 7% del peso observado al inicio del tratamiento. En general, el aumento ponderal clínicamente significativo tuvo lugar entre los 2 y 12 meses de iniciado el tratamiento. Es necesario evaluar el peso corporal en forma regular en pacientes que inician el tratamiento con pregabalina, así como favorecer un estilo de vida que incluya la realización de ejercicio físico y la dieta saludable.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que los resultados se obtuvieron del análisis de ensayos clínicos sobre la monoterapia con pregabalina. No obstante, muchos pacientes combinan diferentes drogas para disminuir el dolor neuropático. En segundo lugar, el análisis solo incluyó la consideración de la disminución del dolor, el puntaje de la escala PGIC y la calidad del sueño. Sería de utilidad contar con estudios en los cuales se evalúen parámetros adicionales. Los participantes fueron, en su mayoría, de origen caucásico, lo cual limita la generalización de los resultados. No obstante, los estudios clínicos realizados en poblaciones asiáticas arrojaron resultados similares a los obtenidos en el presente análisis.

Conclusión

Existe una asociación entre la dosis de pregabalina administrada a pacientes con dolor neuropático y la respuesta obtenida en términos de alivio del dolor, estado clínico global y calidad del sueño. Los eventos adversos más frecuentes del tratamiento fueron los mareos y la somnolencia. Dichos cuadros en general son transitorios y aparecen según la dosis administrada. Los resultados obtenidos indican la importancia de administrar una dosis terapéutica óptima de pregabalina a los pacientes con dolor neuropático.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicisalud.com

<i>Acceda a este artículo en siicisalud</i>	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicisalud.com/dato/resic.php/158390</p>

Fuente: Clinical Oral Investigations 22(1):119-129, Ene 2018
Autores: Liébana-Hermoso S, Manzano-Moreno F, Vallecillo-Capilla M, Olmedo-Gaya M
Institución: Universidad de Granada, Granada, España
Título: Oral Pregabalin for Acute Pain Relief after Cervicofacial Surgery: A Systematic Review

Disminución del Dolor Posquirúrgico en los Procedimientos Cervicofaciales

El tratamiento con una dosis de pregabalina, antes de una cirugía cervicofacial o después de esta, se asocia con disminución del dolor posquirúrgico. No obstante, es necesario definir el esquema terapéutico óptimo.

Introducción y objetivos

Aproximadamente el 86% de los pacientes con dolor posquirúrgico presentan cuadros moderados o graves. La resolución del síntoma se asocia con mejoría de la morbilidad y con disminución de las complicaciones posquirúrgicas.

La aparición de dolor posquirúrgico resulta de la estimulación nociceptiva relacionada con la resección de los nervios o con la liberación de agentes químicos que favorecen el síntoma. Según lo señalado por la *Spanish Association of Major Outpatient Surgery*, el tratamiento de los pacientes con dolor agudo posquirúrgico puede tener lugar mediante la administración de analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios, analgésicos opioides, anestésicos locales y analgésicos coadyuvantes. Este último grupo de drogas tiene la función de potenciar la acción de los analgésicos clásicos y mejorar su tolerabilidad.

Los abordajes disponibles incluyen la analgesia multimodal o equilibrada y la analgesia preventiva. En el primer caso, se utiliza una combinación de diferentes anestésicos, en tanto que el segundo abordaje consiste en la administración prequirúrgica de anestésicos o analgésicos locales. La elección del tratamiento apropiado para cada paciente depende de la eficacia, la seguridad y la rentabilidad de cada opción. Según los datos disponibles, los fármacos más eficaces para el tratamiento de los pacientes con dolor agudo posquirúrgico son el etoricoxib, en dosis de 120 mg, que presenta necesidad de readministración aproximadamente a las 20 horas, y la combinación de ibuprofeno y paracetamol, en dosis de 400 mg y 1 g, respectivamente, administrada aproximadamente cada 8 ho-

ras. La pregabalina es un análogo estructural del GABA, empleada para el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático asociado con neuropatía diabética y neuralgia posherpética, así como en pacientes epilépticos con crisis focales. En la actualidad, se investiga su utilización como complemento del tratamiento de los pacientes con dolor agudo posquirúrgico.

El mecanismo de acción de la pregabalina consiste en la unión a la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio dependientes de voltaje a nivel del sistema nervioso central. Dichos receptores se encuentran implicados en la hipersensibilización relacionada con el dolor, con lo cual la droga disminuye la acción de los neurotransmisores excitatorios y la hiperalgesia y sensibilización. La administración de pregabalina por vía oral se asocia con absorción rápida y biodisponibilidad del 90%. La droga no se une a las proteínas plasmáticas, alcanza su pico plasmático a la hora de administrada y tiene una vida media de eliminación de 6 horas. Sus efectos adversos más frecuentes son los mareos y la somnolencia, y más raramente visión borrosa, trastornos del habla, temblor, vértigo, neutropenia, alteraciones cardíacas y respiratorias, vómitos y urticaria. En pacientes con dolor agudo, la dosis de pregabalina oscila entre 75 y 300 mg diarios, y no debería superar los 600 mg diarios.

La presente revisión sistemática se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el uso de pregabalina por vía oral para el tratamiento de los pacientes con dolor posquirúrgico posterior a una intervención cervicofacial. Los autores se propusieron valorar la eficacia, la tolerabilidad, el esquema terapéutico óptimo

y el efecto de la administración de pregabalina sobre el consumo de drogas de rescate.

Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo mediante la elaboración del cuestionario *Patient Intervention Comparison Outcome (PICO)* sobre la base de las recomendaciones *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA)*. Se incluyeron estudios clínicos, aleatorizados o a doble ciego, que incluyeron un grupo control, llevados a cabo en pacientes sometidos a una cirugía cervicofacial bajo anestesia local o general y que fueron tratados con pregabalina para disminuir el dolor posquirúrgico.

La calidad metodológica de los estudios se evaluó de acuerdo con los criterios elaborados por el equipo *Critical Appraisal Skills Program español (CASPe)*. Luego, los autores aplicaron el sistema de evaluación de calidad Oxford. Como resultado, el análisis tuvo lugar mediante la inclusión de un total de 11 estudios clínicos, aleatorizados y controlados.

Resultados

La cantidad de participantes de los estudios osciló entre 12 y 198. El promedio de edad de dichos participantes fue de 18 a 60 años. El grupo control recibió placebo, con excepción de dos estudios en los cuales los participantes recibieron diazepam o ningún compuesto. La dosis de pregabalina administrada en los estudios fue de 50, 75, 150 y 300 mg/día. El tratamiento tuvo lugar durante la etapa perquirúrgica.

Los niveles de dolor disminuyeron luego del tratamiento con pregabalina en todos los estudios incluidos; en general, con mayor respuesta ante dosis más altas, y en la mayoría de los estudios resultó más efectiva que el placebo o diazepam. La evaluación de dicho síntoma tuvo lugar mediante la aplicación de las escalas *visual analog scale (VAS)*, *verbal rating scale (VRS)*, *patient controlled analgesia (PCA)* y *palliative prognostic index (PPI)*. El consumo de analgésicos de rescate con el fin de controlar el dolor posquirúrgico fue evaluado en numerosos estudios. En 7 trabajos se observó una disminución significativa de la utilización de analgésicos de rescate como el fentanilo, la morfina y el paracetamol combinado con la codeína.

Todos los autores, excepto uno, recabaron información acerca de los efectos adversos asociados con la administración de pregabalina. Los cuadros más frecuentes fueron los

mareos, la somnolencia, las náuseas y los vómitos. No se identificaron efectos adversos graves asociados con el uso de pregabalina durante el período posquirúrgico.

Discusión

Los autores de la presente revisión sistemática tuvieron el objetivo de mejorar el protocolo de analgesia aplicado en pacientes con dolor posterior a una cirugía cervicofacial. Los resultados de los 11 estudios permiten indicar una correlación positiva entre el uso de pregabalina y la disminución del puntaje correspondiente al dolor posquirúrgico. La reducción de dicho puntaje fue significativa en el 63.6% de los estudios.

Es posible que la disminución del dolor se vincule con el efecto ansiolítico de la pregabalina ya que, según lo informado, el tratamiento con 75 a 150 mg de la droga por vía oral tiene un efecto equivalente al observado tras la administración de 5 mg de diazepam. De acuerdo con los resultados obtenidos, el uso de una dosis de 75 mg de pregabalina resultaría suficiente para aliviar el dolor posquirúrgico agudo. No obstante, en algunos trabajos se verificó que la administración de 150 mg de la droga generó un alivio significativo del síntoma, en tanto que en otros casos no se observaron diferencias entre ambas dosis.

Según el estudio considerado, la administración de pregabalina tuvo lugar en diferentes momentos de la etapa perquirúrgica. Mientras que en algunos casos la droga se administró en una dosis única prequirúrgica, en otros casos se emplearon dos dosis prequirúrgicas o una dosis posquirúrgica. De acuerdo con lo hallado en una de las investigaciones, no existen diferencias entre la administración prequirúrgica o posquirúrgica de pregabalina en términos de magnitud de disminución del dolor.

En 8 estudios se observó una disminución significativa del consumo de analgésicos de rescate ante el uso de pregabalina. En 3, en los cuales se emplearon dosis de 75 mg de pregabalina, se informó una disminución significativa del uso de analgésicos de rescate. En 5 ensayos en los cuales la pregabalina fue administrada por vía oral en dosis de 150 mg se halló una disminución estadísticamente significativa del dolor y el consumo de analgésicos de rescate. En dichos casos, la droga fue empleada en una o dos tomas, y en 2 de los estudios se incluyeron más de 90 pacientes. La disminución significativa del ni-

vel de dolor obtenida ante la administración de una dosis única prequirúrgica de 150 mg de pregabalina resulta interesante ya que un total de 40 de los pacientes habían sido sometidos a una cirugía ortognática de avance mandibular. Esta es una de las intervenciones quirúrgicas más dolorosas realizadas en la región cervicofacial.

En 2 estudios publicados sobre el uso de pregabalina durante más de un día se obtuvieron resultados contradictorios. Concretamente, en una de las investigaciones, los pacientes recibieron 75 mg de pregabalina por vía oral durante 3 días. Como resultado se observó una disminución significativa del nivel de dolor, en tanto que el consumo de drogas analgésicas de rescate no disminuyó. En el estudio restante, el uso de pregabalina tuvo lugar durante 5 días y permitió reducir en forma significativa el consumo de fármacos analgésicos de rescate, pero no disminuyó el nivel de dolor en forma notoria. En consecuencia, no es posible recomendar el tratamiento con pregabalina durante más de un día luego de la cirugía.

El tratamiento con pregabalina no se asoció con la aparición de eventos adversos graves. En la mayoría de los estudios no se observaron diferencias significativas de tolerabilidad entre los pacientes tratados con pregabalina y los integrantes del grupo placebo. No obstante, esta ausencia de diferencias podría deberse al uso de drogas analgésicas de rescate con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron placebo.

Según lo informado por otros autores, el tratamiento con una dosis única de 150 mg de pregabalina antes de la colecistectomía laparoscópica disminuye el nivel de dolor y el consumo de fentanilo posquirúrgico en forma significativa. Otros autores también informaron la eficacia y seguridad de la pregabalina al ser administrada en forma posterior a dicha cirugía. En cambio, en otros estudios se cuestionó la utilidad de la pregabalina para disminuir el dolor visceral agudo. De acuerdo con lo hallado en una investigación efectuada en 2010, el tratamiento perquirúrgico con pregabalina en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla disminuye el consumo de opioides y la frecuencia de dolor crónico. Además, mejora la movilidad durante la rehabilitación.

Los resultados de una revisión realizada por el grupo Cochrane en 2009 indicó la ausencia de información que fundamente la utilidad de la pregabalina para el tratamiento de

los pacientes con dolor agudo. Esta conclusión fue obtenida sobre la base de los resultados de 6 estudios efectuados en poblaciones heterogéneas de pacientes. Según lo hallado por otros autores, el tratamiento con pregabalina por vía oral se asocia con disminución del uso de drogas analgésicas durante el período posquirúrgico. En otro metanálisis se verificó que el tratamiento con pregabalina durante la etapa prequirúrgica o posquirúrgica se asocia con una disminución significativa del puntaje de las escalas correspondientes a la evaluación del dolor y al consumo de opioides. No se observaron diferencias entre el uso de una o más dosis de la droga.

Entre las limitaciones del presente análisis, los autores señalaron las diferencias metodológicas existentes entre los 11 estudios incluidos. Además, se observó un nivel considerable de heterogeneidad en cuanto al abordaje quirúrgico. Si bien el tratamiento con pregabalina por vía oral resultó eficaz y bien tolerado para los pacientes con dolor posquirúrgico, es necesario contar con investigaciones adicionales en las cuales se evalúe una población más numerosa de pacientes y en relación individual con tratamientos quirúrgicos específicos; esto permitirá definir un esquema óptimo de dosificación.

Conclusión

El tratamiento con pregabalina por vía oral se asoció con una disminución significativa del dolor posquirúrgico y del consumo de analgésicos de rescate. Además, dicho tratamiento no tuvo efectos adversos graves. Es posible indicar que el uso de una dosis de 75 mg de pregabalina por vía oral antes de una cirugía cervicofacial o después de esta permite reducir el dolor. Dicho efecto fue mayor ante el tratamiento con 150 mg de la droga. Es necesario contar con estudios adicionales con el fin de definir el esquema terapéutico más apropiado.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
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/158391

Fuente: Anesthesia: Essays and Researches 11(2):330-333, Jun 2017
Autores: Gupta P, Saxena A, Chaudhary L
Institución: Sir Ganga Ram Hospital, Nueva Delhi, India
Título: Effect of Pregabalin Premedication on the Requirement of Anesthetic and Analgesic Drugs in Laparoscopic Cholecystectomy: Randomized Comparison of Two Doses

Ventajas de la Premedicación con Pregabalina

La premedicación anestésica tiene diferentes objetivos como la disminución de la dosis necesaria de drogas anestésicas y la generación de amnesia y sedación. La pregabalina sería de utilidad para lograr dicho efecto.

Introducción y objetivos

La premedicación anestésica tiene diferentes objetivos, que incluyen la disminución del nivel de ansiedad y secreciones, así como de la dosis necesaria de drogas anestésicas y la generación de amnesia y sedación. Asimismo, permite prevenir las náuseas y los vómitos y suprimir la respuesta presora a la laringoscopia y la intubación. La pregabalina y el gabapentín son drogas que pertenecen al grupo de los gabapentinoides. Su mecanismo de acción consiste en la unión a la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio dependientes de voltaje, con la consiguiente inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios. Dicha acción tiene lugar a nivel del sistema nervioso central y periférico. La eficacia de la premedicación con pregabalina con el fin de disminuir la respuesta presora a la intubación fue evaluada en diferentes estudios. No obstante, no se cuenta con investigaciones sobre el efecto de la premedicación con pregabalina en términos de requerimiento de drogas analgésicas y anestésicas durante el período periquirúrgico.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar la eficacia de la pregabalina frente a la eficacia del diazepam, empleados durante la premedicación. Los autores evaluaron los efectos del tratamiento con 150 o 300 mg de pregabalina sobre la disminución del uso de drogas analgésicas y anestésicas.

Pacientes y métodos

El estudio fue aleatorizado, a doble ciego y controlado. Participaron pacientes de 20 a 60 años que debían ser intervenidos me-

dante colecistectomía laparoscópica bajo anestesia total. No se incluyeron pacientes con trastornos renales, hepáticos o cardiovasculares. Tampoco fueron incluidos aquellos tratados con bloqueantes de los canales de calcio, antidepresivos o hipoglucemiantes orales. Asimismo, las embarazadas fueron excluidas del estudio.

Los pacientes recibieron, aleatoriamente, un fármaco o placebo y fueron incluidos en uno de tres grupos. Las drogas en estudio fueron entregadas en formulaciones idénticas y uniformes para ser administradas por los anestesiólogos, quienes desconocían el compuesto en cuestión. El grupo I (Diaz) fue tratado con un comprimido de diazepam de 10 mg HS y de 5 mg 1 h antes de la intervención. El grupo II (PG 150) recibió una cápsula de pregabalina de 75 mg HS y de 150 mg 1 h antes de la intervención. Finalmente, el grupo III (PG 300) recibió una cápsula de pregabalina de 75 mg HS y de 300 mg 1 h antes de la cirugía.

La inducción de la anestesia general tuvo lugar mediante la administración de citrato de fentanilo en dosis de 1 µg/kg, tiopental sódico, en dosis suficientes para inhibir el reflejo de parpadeo, y bromuro de rocuronio en dosis de 1 mg/kg. Luego, se procedió a efectuar la laringoscopia y la intubación y a registrar los parámetros hemodinámicos de interés. El mantenimiento de la anestesia tuvo lugar mediante el uso de N₂O al 66%, O₂ al 33%, sevoflurano al 1% y rocuronio en dosis parenterales de 0.2 mg/kg. De ser necesario, se utilizaron dosis adicionales de fentanilo o sevoflurano, hasta la normalización de los parámetros hemodinámicos. Una vez conclui-

Tabla 1. Puntajes correspondientes a la sedación prequirúrgica y posquirúrgica.

Puntaje correspondiente a la sedación	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p
Prequirúrgico				
Intervalo	4-4	3-4	2-4	0.000
Media + DE	4.0 ± 0.00	3.37 ± 0.49	2.77 ± 0.73	
Posquirúrgico				
Intervalo	2-5	2-5	2-4	0.000
Media + DE	4.17 ± 0.37	4.17 ± 0.37	3.03 ± 0.71	

DE, desviación estándar.

da la intervención quirúrgica, se procedió a revertir la anestesia y extubar a los pacientes. En todos los casos se registró el uso de drogas anestésicas perquirúrgicas.

El nivel de sedación obtenido durante los períodos anterior a la cirugía y posterior a esta fue registrado mediante una escala de 5 puntos. La evaluación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial tuvo lugar en diferentes ocasiones, desde la etapa previa a la premedicación hasta finalizar la cirugía. Durante el procedimiento se efectuaron evaluaciones electrocardiográficas y se midió la saturación de oxígeno y la concentración de dióxido de carbono al final de la espiración. La evaluación del nivel de dolor posquirúrgico tuvo lugar mediante una escala analógica visual (VAS; *visual analog scale*). Ante la obtención de un puntaje ≥ 6 , los pacientes recibieron analgesia de rescate.

La cantidad final de participantes fue definida en 90, de acuerdo con las estimaciones efectuadas al considerar un índice de abandono del estudio del 5%, la probabilidad de errores de tipo I y II y la potencia estadística del análisis. Los datos obtenidos se analizaron mediante el programa *IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, versión 20. El análisis de la información se llevó a cabo mediante análisis de varianza y la aplicación de las pruebas de la *t*, de Mann-Whitney, de *chi* al cuadrado y de Kruskal-Wallis, según corresponda. El aumento mayor del 30% de los parámetros hemodinámicos de interés, en comparación con los valores obtenidos al inicio del tratamiento fue considerado un indicador de ausencia de utilidad de la droga.

Resultados

Los grupos no difirieron significativamente al evaluar las características demográficas y la duración de la laringoscopia y de la cirugía. En todos los grupos predominaron las mujeres. Los niveles de sedación obtenidos durante las etapas prequirúrgica y posquirúrgica fueron más elevados en el grupo I, en comparación con los grupos restantes, en tanto que los valores más bajos fueron encontrados en el grupo III. La diferencia entre los grupos fue significativa desde el punto de vista estadístico (Tabla 1).

Los grupos que recibieron pregabalina consumieron un nivel menor de drogas anestésicas en comparación con el grupo tratado con diazepam. Al respecto, la comparación efectuada entre los grupos II y III y el grupo I fue significativa. En cambio, no se halló una diferencia significativa al respecto al comparar a los grupos II y III entre sí. El 80% de los pacientes tratados con diazepam requirió analgésicos de rescate durante un período de hasta 2 horas luego de la cirugía. En cambio, el 43.3% de los pacientes tratados con pregabalina en dosis de 150 mg presentó dicho requerimiento luego de 2 a 4 horas. En cuanto a los sujetos tratados con pregabalina en dosis de 300 mg, la necesidad de recibir analgésicos de rescate se observó en el 33.3% de los casos, transcurridas 6 a 8 horas desde la cirugía. Finalmente, los mareos se observaron en un paciente tratado con pregabalina en dosis de 150 mg y en uno tratado con dicha droga en dosis de 300 mg (Tabla 2).

Discusión

El mecanismo de acción de la pregabalina consiste en la unión a la subunidad alfa 2 del-

Tabla 2. Requerimiento de analgesia de rescate durante el período posquirúrgico inmediato.

Intervalo (h)	Cantidad de pacientes		
	Grupo I	Grupo II	Grupo III
0-2	24 (80)	5 (16.6)	2 (6.6)
2-4	6 (20)	13 (43.3)	2 (6.6)
4-6	0	7 (23.3)	7 (23.3)
6-8	0	3 (10)	10 (33.3)

ta de los canales de calcio dependientes de voltaje, con la consiguiente disminución de la liberación de neurotransmisores como el glutamato, la noradrenalina, la serotonina, la dopamina y la sustancia P. Esto resulta en un efecto analgésico, ansiolítico, anticonvulsivo y modulador del sueño. Según los datos disponibles, la premedicación con pregabalina disminuye la respuesta a la laringoscopia y prolonga la analgesia posquirúrgica.

La pregabalina tiene eficacia analgésica al ser administrada en dosis de 50 a 300 mg, en tanto que no se cuenta con información concluyente sobre la dosis óptima a emplear durante la preanestesia. Según lo informado, la pregabalina tiene efecto ansiolítico ante el uso de dosis inferiores a 150 mg. Dichas dosis también se asociaron con un efecto sedativo, en tanto que no fueron útiles con el fin de lograr un buen nivel de analgesia. En cuanto al uso de dosis mayores de 300 mg, se observó su asociación con la aparición de efectos adversos, principalmente mareos.

Los resultados obtenidos en el presente estudio indicaron la ausencia de diferencias significativas entre la premedicación con pregabalina en dosis de 150 o 300 mg, o con diazepam en dosis de 10 mg, en términos de duración de la laringoscopia y de la cirugía. En cambio, el uso de tiopental, fentanilo y sevoflurano fue mayor en el grupo I que en los grupos restantes. Asimismo, la cantidad de pacientes que requirieron analgesia de rescate durante el período posquirúrgico fue mayor en el grupo I, en comparación con los grupos II y III. Dicha diferencia fue significativa, tanto desde el punto de vista estadístico como desde el punto de vista clínico.

Se informó que la administración de pregabalina por vía oral disminuye la necesidad de consumir opioides, tanto durante la cirugía como luego de esta. Esto se vincularía con la acción ansiolítica y antinociceptiva de la droga. El efecto de la pregabalina tendría lugar principalmente mediante un mecanismo de desensibilización central generado por la acción sobre la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio dependientes de voltaje. Luego de una lesión periférica, estos canales se encuentran en concentraciones elevadas a nivel de los ganglios de la raíz dorsal y de la médula espinal.

La pregabalina regula el componente afectivo del dolor, así como la sensibilización visceral asociada con el síntoma. En el presente estudio, la sedación prequirúrgica fue evaluada mediante una escala numérica de 5 puntos, cuyos resultados indicaron que los pacientes incluidos en los grupos II y III

presentaron un nivel menor de aprehensión y mayor de sedación en comparación con lo observado en el grupo I. Asimismo, el grupo I obtuvo un puntaje significativamente superior correspondiente al nivel de sedación posquirúrgica durante el período inmediato posterior a la extubación, en comparación con los grupos II y III. También se observaron diferencias significativas al respecto entre los grupos II y III, lo cual indicó una ventaja ante el uso de dosis de 300 mg de pregabalina en comparación con la administración de 150 mg de la droga. Desde el punto de vista clínico, los integrantes del grupo I presentaron un nivel mayor de agitación y menor de sedación. Por el contrario, los pacientes que recibieron pregabalina se mostraron más cómodos, orientados y conectados con el entorno, además de lograr una recuperación satisfactoria.

En estudios anteriores se informó que la administración de pregabalina a pacientes sometidos a cirugías ortopédicas disminuye la ansiedad. Dicho efecto se acompañó por un buen nivel de tolerabilidad. En el presente estudio solo se observaron dos pacientes con mareos ante la administración de 150 y 300 mg de la droga. Este hallazgo no fue significativo desde el punto de vista estadístico.

Conclusión

La administración de pregabalina durante el período perquirúrgico, en dosis de 150 y 300 mg, se asocia con una disminución del uso de drogas anestésicas. Se recomienda administrar una dosis de 75 mg de pregabalina la noche anterior a la cirugía, para luego utilizar 300 mg una hora antes de la intervención. Este esquema se asociaría con una disminución significativa del uso de analgésicos durante el período posquirúrgico y no generaría eventos adversos significativos. El uso de pregabalina se vinculó con un efecto ansiolítico y sedativo y con la disminución de la necesidad de utilizar drogas anestésicas y analgésicas. Este efecto fue significativamente superior, en comparación con lo observado ante el tratamiento con diazepam.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
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/158392

Fuente: Current Medical Research and Opinion 33(8):1353-1359, Ago 2017

Autores: D'Arcy Y, McCarberg B, Alexander A y colaboradores

Institución: Suburban Hospital, Bethesda; University of California San Diego, San Diego, EE.UU.

Título: Pregabalin for the Treatment of Neuropathic Pain: A Narrative Review for Primary Care Providers

La Pregabalina es de Utilidad para los Pacientes con Dolor Neuropático

La pregabalina es una droga útil para el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático de diferentes orígenes. Además de disminuir el dolor, este fármaco reduce el nivel de ansiedad y mejora el sueño.

Introducción y objetivos

La aparición de dolor neuropático tiene lugar como consecuencia de una afección del sistema somatosensorial. En general, el cuadro clínico es grave y crónico y no responde al tratamiento con analgésicos comunes. Los pacientes con dolor neuropático requieren un tratamiento específico que actúe sobre la fisiopatología subyacente y debe administrarse durante períodos prolongados.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de brindar información sobre el uso de pregabalina para el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático. Se prestó especial atención al efecto de la droga sobre el dolor y el sueño, entre otros parámetros. Además, los autores evaluaron el efecto terapéutico, la seguridad, la tolerabilidad y el esquema de dosificación.

Características de la pregabalina

Está aprobada para el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático asociado con diferentes cuadros, como la neuropatía diabética periférica, la neuralgia posherpética y la lesión de la médula espinal. En cuanto a este último cuadro, la pregabalina es el único fármaco aprobado en forma específica para su tratamiento en Estados Unidos. En cambio, en otras regiones como la Unión Europea, la droga se encuentra aprobada para el tratamiento de todos los cuadros asociados con dolor neuropático.

El mecanismo de acción de la pregabalina tendría lugar mediante la unión a la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio dependientes de voltaje. Como resultado,

se observa la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios, y un efecto analgésico, ansiolítico y anticonvulsivo. La farmacocinética de la pregabalina es lineal y las concentraciones plasmáticas aumentan a medida que lo hace la dosis administrada, y alcanza el pico de concentración máxima luego de una hora de administración por vía oral. La droga no se une a las proteínas plasmáticas. Tampoco posee un metabolismo hepático ni afecta la actividad de las enzimas hepáticas. Esto resulta en un potencial bajo de interacciones farmacológicas.

Efectos en presencia de dolor neuropático

Los resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos, aleatorizados y controlados permiten indicar que la pregabalina tiene eficacia analgésica en pacientes con dolor neuropático asociado con diferentes entidades subyacentes. Debido a que la eficacia observada en un estudio puede no corresponderse con la eficacia hallada en la práctica clínica, en la *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT) se definieron niveles clínicamente significativos de alivio del dolor. En este sentido, se propuso que la disminución del dolor $\geq 30\%$ y 50% se corresponde con un alivio moderado o significativo, respectivamente.

Según lo hallado en un metanálisis reciente sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes con dolor neuropático, un total de 18 de los 25 trabajos arrojaron resultados positivos. Además, en 15 de los estudios la

droga fue significativamente superior, en comparación con el placebo, al considerar la cantidad de pacientes que lograron una disminución del nivel de dolor $\geq 50\%$. La pregabalina tiene un efecto dependiente de la dosis en pacientes con dolor neuropático. Es decir, el tratamiento con 600 mg diarios de la droga se asocia con un nivel mayor de alivio del dolor, en comparación con el uso de dosis menores o iguales a 300 mg diarios.

Efectos sobre el sueño

Los trastornos del sueño son frecuentes en pacientes con dolor neuropático y otros cuadros asociados con dolor crónico. Ambos síntomas interactúan en forma cíclica y recíproca, con lo cual el tratamiento debería estar dirigido a mejorar los dos cuadros. La administración de pregabalina puede ser de utilidad en presencia de comorbilidad entre el dolor neuropático y dichos trastornos ya que tendría un efecto directo que consistiría en la consolidación del sueño fragmentado y el aumento de la cantidad de sueño reparador, de ondas lentas.

Los resultados obtenidos en un estudio efectuado mediante polisomnografía en pacientes con dolor neuropático y trastornos del sueño permiten indicar que la administración de 600 mg diarios de pregabalina aumenta el tiempo total y la eficiencia del sueño. Además, disminuye los despertares. Puede indicarse que su uso en pacientes con dolor neuropático de diferente origen se asocia con mejoría relativamente rápida del sueño y depende de la dosis empleada.

Efectos sobre otros parámetros vinculados con la salud

La administración de pregabalina a pacientes con dolor neuropático se asocia con mejoría significativa de diferentes dominios incluidos en el *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36). Se observa mejoría del funcionamiento corporal, emocional y social y de la salud mental y general. La mejoría fue generalmente superior entre los pacientes que presentaron una disminución $\geq 50\%$ del dolor. Otros beneficios incluyeron la mejoría del estado general, evaluado mediante la escala *Patient Global Impression of Change*. Los resultados de un estudio prospectivo realizado en pacientes con dolor neuropático tratados con pregabalina sola o en combinación con otras drogas indicaron mejoría significativa de diferentes indicadores, en comparación con lo observado en sujetos

que no recibieron pregabalina. En este caso, los parámetros considerados incluyeron la *Hospital Anxiety and Depression Scale*, la escala *5-Dimension* (EuroQol) y el *Sheehan Disability Inventory*, entre otras herramientas. Asimismo, en otro estudio realizado en pacientes con dolor neuropático de origen periférico o central, la administración de pregabalina se asoció con mejoría del estado clínico general.

La mejoría del nivel de ansiedad y de depresión, asociada con el uso de pregabalina en pacientes con dolor neuropático, es esperable, si se considera que dichos síntomas son característicos de los trastornos por dolor crónico por lo que el uso de este fármaco sería especialmente útil en pacientes con dolor neuropático en comorbilidad con ansiedad.

Inicio del efecto terapéutico

En general, el uso de pregabalina se asocia con un efecto significativo sobre el dolor y el sueño desde la primera semana de tratamiento. Según lo informado, la administración de pregabalina, en dosis de 75, 150 o 300 mg diarios, tiene un efecto analgésico a partir de los días 1 o 2 de tratamiento, aunque el efecto fue variable según la enfermedad subyacente al dolor neuropático.

En un estudio se halló que la mejoría clínicamente significativa tiene lugar dentro de las 3 a 4 semanas de iniciado el tratamiento con dosis crecientes de pregabalina, de 600 mg como máximo.

Finalmente, se informó que la respuesta al tratamiento con pregabalina, en términos de disminución del dolor, puede predecirse en cierta medida de acuerdo con la respuesta obtenida durante las semanas 1 y 3. Esto indica la importancia de asegurar el cumplimiento del tratamiento desde un principio.

Seguridad y tolerabilidad

La administración de pregabalina a los pacientes con dolor neuropático se asocia con efectos adversos que afectan al sistema nervioso central, principalmente los mareos y la somnolencia. También pueden observarse cuadros como la xerostomía, los edemas, la visión borrosa, el aumento ponderal y los trastornos de atención y concentración. Tanto los mareos como la somnolencia asociados con el uso de pregabalina dependen de la dosis administrada y, generalmente, aparecen dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento. No obstante, su resolución es, en la mayoría de los casos, espontánea una

vez transcurridas 4 a 6 semanas de iniciado el tratamiento.

Tanto el aumento ponderal como los edemas son cuadros preocupantes en pacientes con neuropatía diabética periférica. Se estima que hasta el 9% y 16% de los pacientes tratados con pregabalina presentan aumento de peso y edemas periféricos, respectivamente. Si bien no se cuenta con estudios acerca del efecto del aumento ponderal provocado por la pregabalina sobre el control glucémico, se informó la ausencia de modificaciones significativas del nivel de hemoglobina glucosilada.

Los eventos adversos asociados con la administración de pregabalina a los pacientes con dolor neuropático son dependientes de la dosis. Por este motivo, se recomienda aplicar un esquema de titulación lenta y tener en cuenta tanto la eficacia como la tolerabilidad a la hora de definir la dosis a alcanzar. Dado que la mayoría de los efectos adversos de la pregabalina son leves o moderados y se resuelven con el transcurrir del tiempo, la discontinuación del tratamiento por cuestiones de tolerabilidad es infrecuente.

Posología

De acuerdo con las recomendaciones elaboradas por la *US Food and Drug Administration* (FDA), el tratamiento con pregabalina en pacientes con dolor neuropático debería iniciarse con dosis de 150 mg/día, divididas en 2 o 3 tomas. La dosis puede aumentarse hasta alcanzar un máximo de 300 mg diarios en individuos con neuropatía diabética periférica, o de 600 mg diarios en pacientes con neuralgia posherpética o lesiones de la médula espinal. No se recomienda administrar una dosis mayor de 600 mg diarios.

En diferentes estudios clínicos efectuados en pacientes con dolor neuropático se ha sugerido que, en algunos casos, es necesario administrar dosis relativamente elevadas de

pregabalina para obtener una mejoría clínicamente significativa. Esto indica la importancia de individualizar la dosis según los requerimientos específicos de cada paciente.

Conclusión

El uso de pregabalina se encuentra aprobado para el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático generado por diferentes afecciones. La droga tiene un efecto analgésico que puede notarse a partir de la primera o segunda semana de tratamiento y, en muchos casos, resulta clínicamente significativo luego de 3 a 4 semanas de evolución. Además, tiene efecto ansiolítico y se encuentra aprobada para el tratamiento de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. También se informó la utilidad de este fármaco para mejorar la calidad del sueño en individuos con dolor neuropático.

Debido a que la droga no posee interacciones farmacológicas significativas, su empleo puede resultar apropiado en pacientes ancianos, quienes generalmente reciben otros compuestos. Los efectos adversos más frecuentes de la pregabalina al ser empleada en sujetos con dolor neuropático incluyen los mareos y la somnolencia. Estos cuadros, al igual que la eficacia de la droga, dependen de la dosis administrada. Se recomienda prescribir la pregabalina de acuerdo con las recomendaciones vigentes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
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/158393

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.