

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Dr. Ricardo Reisin

Médico Neurólogo

Especialista en Electromiografía y Enfermedades Neuromusculares

Servicio de Neurología, Hospital Británico

Mecanismos Periféricos de la transmisión de estímulos nociceptivos (17,30,42)

La transmisión fisiológica de los estímulos nociceptivos se produce a través de pequeñas neuronas pseudounipolares del ganglio de la raíz dorsal (GRD). Los terminales libres de estas neuronas se distribuyen por la piel, los músculos, la duramadre, las articulaciones, las arterias y las vísceras. La mayoría de los nociceptores son polimodales y pueden transducir y transmitir estímulos mecánicos, mecánicos y térmicos (nociceptores mecano-térmicos) o térmicos y químicos.

Los axones de las neuronas nociceptivas pertenecen a dos tipos:

1. Fibras C amielínicas, con velocidad de conducción de 2.5 m/s.
2. Fibras A-delta con capa de mielina fina y velocidad de conducción de 4-30 m/s.

En condiciones fisiológicas el dolor es la respuesta normal a un estímulo nocivo de gran intensidad que puede generar daño tisular.

En cambio, en el **dolor neuropático** es un dolor patológico que persiste aún cuando no exista injuria o inflamación.

Los nociceptores se caracterizan por un umbral elevado a diferencia de aquellas neuronas sensitivas que perciben estímulos inocuos cuyos umbrales de estimulación son bajos.

La especificidad de los nociceptores se establece por la expresión en sus membranas de canales iónicos con umbrales elevados que están preparados para responder sólo a algunas de las características de los estímu-

los mecánicos, térmicos o químicos. Distintos nociceptores tendrán diferente combinación de estos canales y esto le da a cada fibra su especificidad.

Transducción de estímulos térmicos: los estímulos calóricos no dolorosos activan receptores amielínicos tipo C que responden hasta que la intensidad del estímulo supera 45°C (umbral del dolor por calor) la sensación dolorosa por calor es dual inicialmente de característica punzante mediado por activación de fibras A-delta y seguido por un dolor quemante tardío mediado por descargas sostenidas de fibras C.

Los diferentes canales plasmáticos que permiten la transducción del calor y del dolor por calor corresponden a la familia de potencial de receptor transitorio (TRPV) que actúan como termómetros celulares y serán descritos en la sección siguiente.

Las fibras A-delta se activan ante enfriamiento no doloroso pero cuando el estímulo es doloroso responden fibras mielínicas y amielínicas (Figura 1).

Transducción de dolor punzante: Las fibras A-delta son las transductoras de estímulos dolorosos mediados por pinchazos mientras que las fibras C insensitivas al pinchazo o presión suave transducen estímulos de presión tónica.

Transducción de estímulos químicos: Fibras mecano insensitivas predominantemente del tipo C responden activamente a estímulos químicos mediante multiplicidad de canales de membrana.

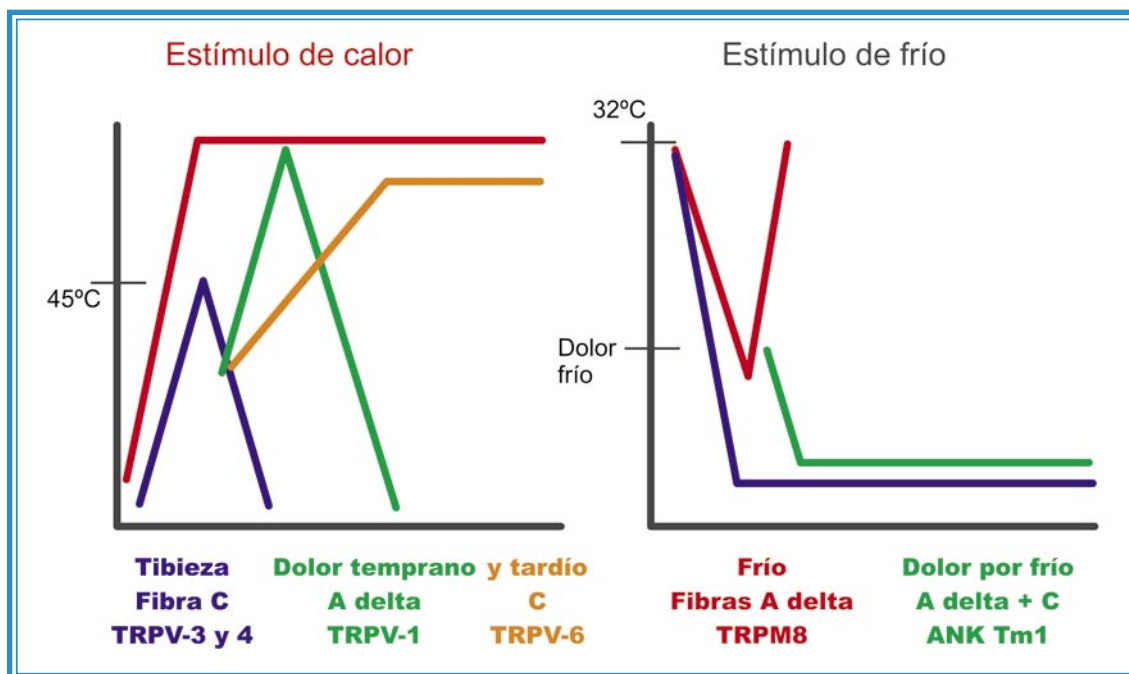


Figura 1.- Activación de los receptores al frío y al calor dependiendo de la intensidad y duración del estímulo

Membranas de los nociceptores y sus canales (3,4,15,18)

Para entender la compleja especificidad de los nociceptores es fundamental familiarizarse con la multiplicidad de canales que tienen en sus membranas pues ellos le confieren al nociceptor la capacidad de reconocer los estímulos en condiciones fisiológicas y sus modificaciones plásticas luego de la lesión del nervio generan la sensibilización del terminal.

a) Canales TRPV

TRPV-1 forma parte de esta extensa familia de canales altamente permeables al calcio. Es un canal polimodal que se activa por temperaturas a partir de los 45°C (umbral del dolor por calor) pero también por pH reducido, por capsaicina, anandamida (AEA: endocanabinoide que facilita la apertura de este canal) y por lípidos producidos por activación de lipo-oxigenasas.

Además, dos mediadores del dolor: el factor de crecimiento del nervio (NGF),

actuando sobre los receptores TrkA y la bradiquina (BK), activan a los canales TRPV-1 a través de segundos mensajeros como proteínas G, fosfolipasa C (PLC) y proteinkinasa C (PKC) (Figura 2).

b) Canales de Na⁺ voltaje dependiente (Nav)(6)

Se activan durante la despolarización de la membrana de su potencial de reposo de -60 mv provocando una brusca y breve despolarización que descarga un potencial de acción.

Corresponden a 2 tipos: resistentes o sensibles a la tetrodotoxina (TTX-R, TTX-S). Los TTX-S son de activación e inactivación rápida con recuperación lenta post inactivación. Los canales TTX-R tienen activación e inactivación lenta y rápida recuperación luego de la inactivación, lo que les permite sostener descargas repetitivas como las que ocurren en la injuria nerviosa.

Las prostaglandinas (PGE2) inducen hiperalgesia mediante la fosforilación de los cana-



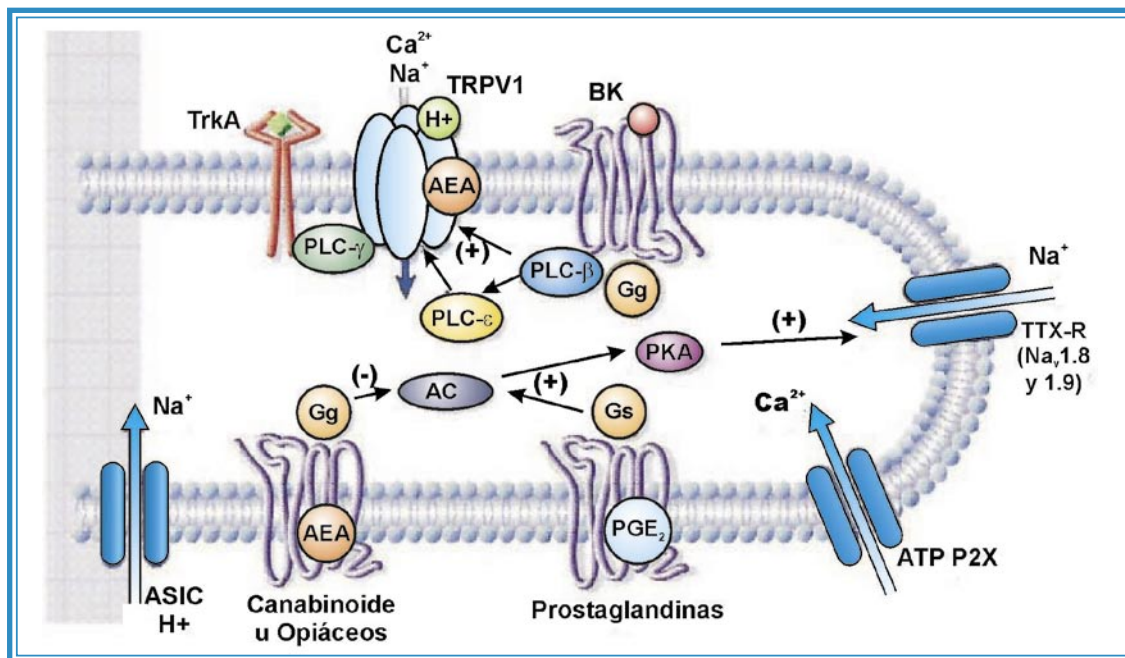


Figura 2: Receptores y canales en la membrana de los nociceptores - Adaptado de Julius D, 2001 (15).

les de Na⁺. Tras ser fosforilados los canales responden a menores niveles de despolarización con un aumento de la corriente de Na⁺ que penetra en la célula. Este mecanismo es bloqueado por opioides actuando a través de receptores periféricos (Figura 2).

c) Canales de K⁺

A diferencia de los canales de Na⁺ que despolarizan la membrana y descargan impulsos nerviosos nociceptivos, los canales de K⁺ provocan el efecto opuesto mediante la repolarización de la membrana. Además, controlan la rapidez con que neuronas hiperpolarizadas pueden retornar al potencial de membrana y ser nuevamente excitadas; esto los convierte en controladores de la frecuencia de descarga de los nociceptores. Son activados por opioides, canabinoides y agonistas alfa 2 adrenérgicos que de esta manera reducen los impulsos nociceptivos (33,17).

d) Canales de Ca²⁺

Los canales de calcio voltaje dependiente

permiten la entrada de Ca²⁺ ante estímulos que despolarizan la membrana, esto induce la liberación de sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) y glutamato del terminal presináptico. La entrada de calcio interviene en la modulación de la expresión génica de la neurona postsináptica.

Es en canales tipo N donde ejercen su mayor efecto los bloqueantes de canales de calcio como pregabalina o gabapentina alterando la subunidad alfa 2 delta.

e) Otros canales

Existen también en la membrana del nociceptor canales sensibles a protones (ASIC), a glutamato, a ATP (P2X) y proteasas (PAR 2)(33,14,20).

Modulación adrenérgica periférica del dolor

El concepto de “dolor mantenido por el sistema nervioso simpático” se refiere al efecto pronociceptivo de la noradrenalina

actuando a través de receptores adrenérgicos periféricos en las fibras nociceptivas o en el ganglio dorsal. Luego de la injuria del nervio existe un aumento de la arborización de terminales adrenérgicos en el ganglio de la raíz dorsal y la estimulación de receptores adrenérgicos facilita la cronificación del dolor y la hiperalgesia mediante la facilitación de la descarga de marcapasos neuronales en el GRD (44,24).

Sensibilización periférica y dolor neuropático (43,15)

Es una plasticidad funcional del nociceptor, inducida por estímulos que modifican las propiedades de sus canales durante la injuria del nervio y tisular. Los estímulos provienen de mediadores inflamatorios liberados por el tejido lesionado y por células como mastocitos y neutrófilos. Estos mediadores reducen el umbral de estimulación y generan que el nociceptor deje de ser exclusivamente un detector de estímulos nociceptivos y que pueda ser estimulado también por estímulos no dolorosos.

Estos mediadores inflamatorios incluyen el NGF, factor de crecimiento neuronal derivado de la glía (GDNF) factor de necrosis tumoral (TNF alfa), bradiquinina, serotonina, ATP (liberado también desde terminales autonómicas), H⁺ y lípidos (Figura 3), que actúan a través de receptores que hemos descripto y que constituyen lo que se ha dado en llamar la “sopa inflamatoria”, que induce:

1. Activación de segundos mensajeros intracelulares con dos efectos principales: la fosforilación de los canales TRPV y los de Na⁺ modificando su umbral y su cinética y así facilitando su activación y descarga (Figura 2).

2. Inflamación neurogénica mediante la liberación eferente de SP y de CGRP desde el terminal nociceptivo potenciando aún más la liberación de mediadores inflamatorios a través de receptores NK1.

La lesión periférica induce activación de células inmunes residentes en el nervio que a su vez atraen células inflamatorias hemáticas que activan mecanismos inflamatorios del dolor neuropático (21).

3. Cambios importantes en el ganglio de la raíz dorsal (GRD):

Una alteración de enorme importancia de las neuronas nociceptivas es que en condiciones fisiológicas ellas sólo descargan potenciales de acción en los segmentos distales de los nervios.

Como consecuencia del fenómeno de sensibilización la neurona nociceptiva empieza a generar descargas eléctricas en zonas ectópicas habitualmente esto ocurre en el sector de la injuria nerviosa o en el GRD. Estas descargas ectópicas pueden incluso desencadenarse sin estímulo como consecuencia de la aparición de marcapasos en la membrana del axón o de la neurona que los descargan a través del cambio de las propiedades de los canales de Na⁺ y K⁺.

4. Sensibilización de terminales sanos: Los cambios plásticos que acabamos de describir no sólo ocurren en terminales dañados sino que los componentes de la “sopa inflamatoria” y la producción de factores de crecimiento generan cambios plásticos en el soma y el axón periférico de nociceptores que no habían sido dañados.

Las vías espino-talámica y espino-reticulares (34)

Las fibras nociceptivas proyectan sus axones al asta dorsal de la médula espinal (Figura 4).

Las fibras A delta y C envían axones a la lámina I cuyas neuronas son en su gran mayoría exclusivamente nociceptivas de alto umbral y sus axones en gran medida cruzan la línea media y ascienden hasta el área parabraquial mesencefálica que, a su vez, proyecta a la amígdala y al hipotálamo



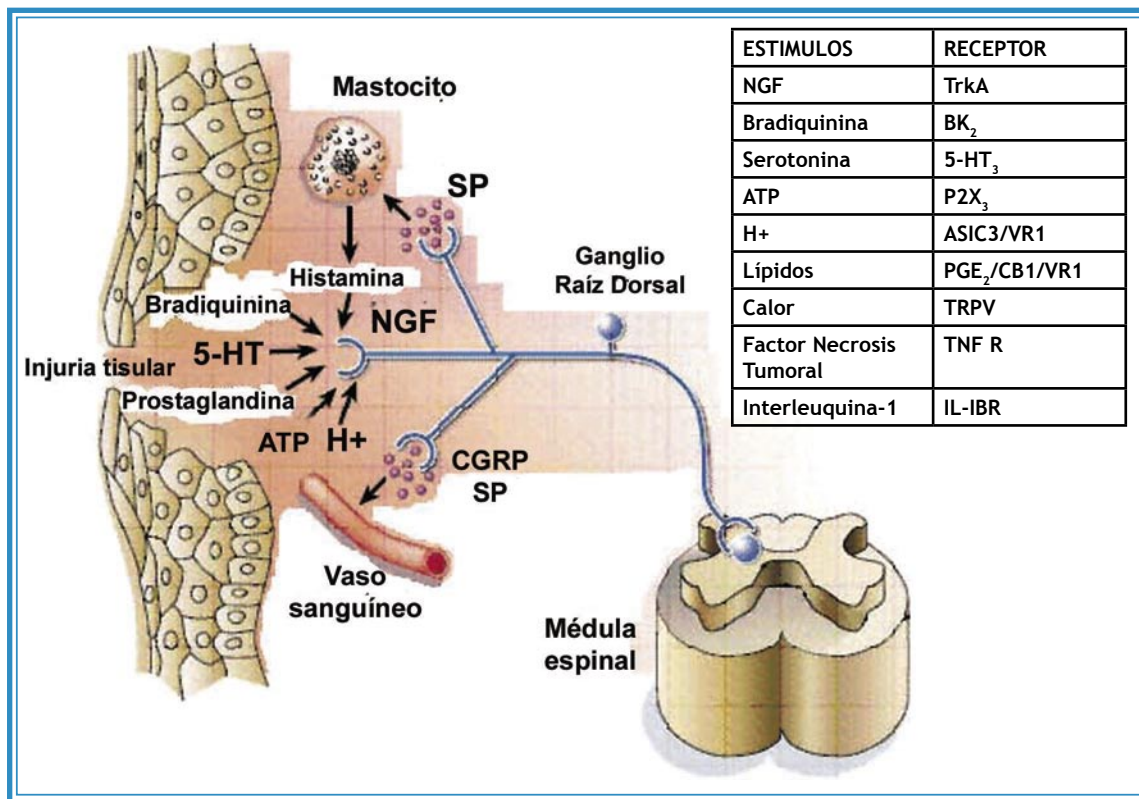


Figura 3: Mecanismos de la inflamación neurogénica - Adaptado de Julius D, 2001(15).

(esta es la base fisiológica de los cambios emocionales y conductuales que se asocian al dolor).

Existen, además, otros fascículos espinoreticulares que conectan la aferencia nociceptiva con núcleos troncales que modulan la transmisión de impulsos nociceptivos.

La lámina II, sustancia gelatinosa de Rolando, está conformada por pequeñas neuronas que se conectan con neuronas de las capas I y V pero no proyectan fuera de la médula.

Las neuronas de la capa V son neuronas dinámicas de rango amplio (células que responden a un gran rango de estimulación tanto nociceptiva como inocua y que tienen umbrales más bajos que las neuronas de la capa I). Reciben aferencias de fibras A delta, C y A beta. Las neuronas de capa V cruzan la línea media y proyectan a través del tracto espinotalámico (STT) al tálamo y luego a la

corteza sensitiva mediando la discriminación de los impulsos dolorosos.

Trasmisión sináptica normal y patológica en la médula espinal (2,29,34)

Los terminales nociceptivos generan respuestas excitatorias en las células del asta dorsal. Ante impulsos únicos que arriban al terminal presináptico se activan canales de Ca²⁺ tipo P/Q y se libera glutamato que activa primariamente sus receptores ionotrópicos AMPA y kainato.

El receptor de NMDA en condiciones fisiológicas no participa, pues su canal se encuentra bloqueado por magnesio extracelular y por estar predominantemente desfosforilado.

Cuando la descarga de los nociceptores aumenta ante estímulos dolorosos y se generan trenes de impulsos que arriban al terminal, se

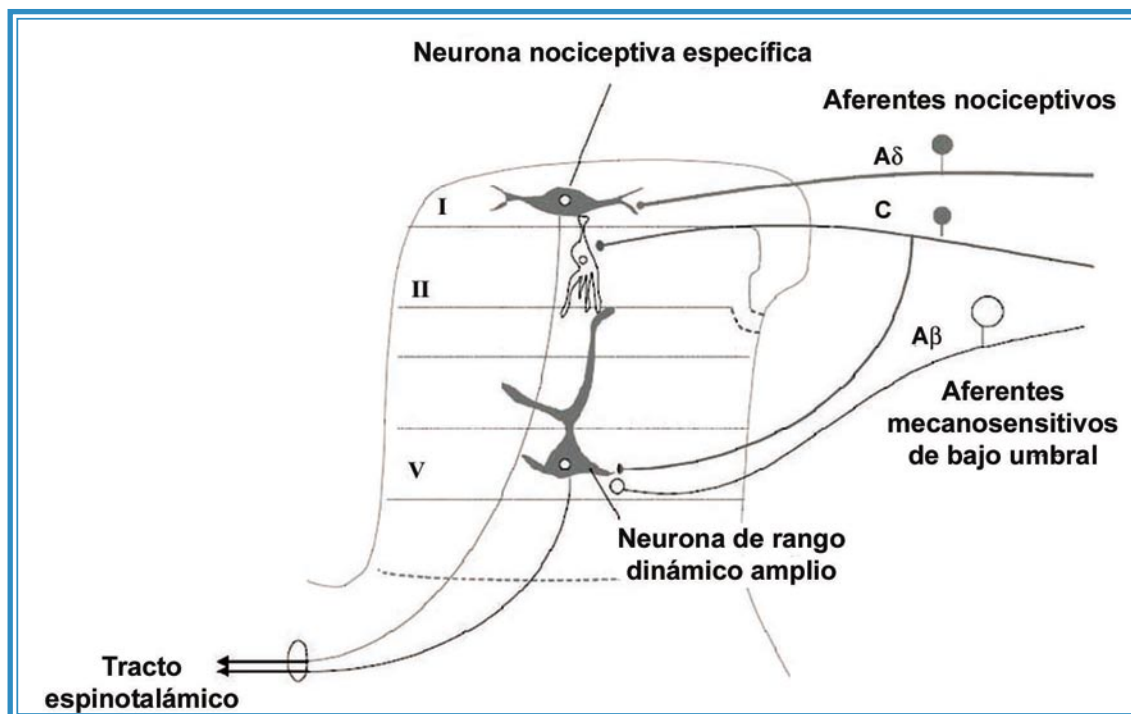


Figura 4.- Aferencias y eferencias del asta dorsal medular - Adaptado de Benarroch, 2005(2).

activan canales de Ca^{2+} tipo N y se liberan SP y CGRP junto con el glutamato. Esto tiene varias consecuencias: (Figura 5)

1. Genera despolarizaciones más duraderas en la neurona espinal

2. La despolarización progresivamente libera el bloqueo mediado por el Mg^{2+} permitiendo la activación de los receptores NMDA que a su vez aumentan la entrada de Ca^{2+} .

La consecuencia funcional de estos cambios es un proceso de amplificación del impulso del aferente nociceptivo conocido como fenómeno de Wind-up que provoca que estímulos presinápticos generen aumento progresivo de la descarga de potenciales de acción de la neurona post sináptica.

Mecanismos inhibitorios en el asta dorsal (40)

Junto con la potenciación de los estímulos excitatorios hay cambios en los mecanismos inhibitorios locales medulares mediados por interneuronas que liberan GABA, glicina

y opioides. En condiciones fisiológicas estos neurotransmisores generan inhibición de la aferencia nociceptiva (inhibición presináptica) y de la neurona del asta dorsal (inhibición post-sináptica).

El aumento de la descarga de los terminales nociceptivos genera inhibición de estas interneuronas favoreciendo el dolor neuropático (17,29).

El fenómeno de Wind-up da paso a la sensibilización de la neurona medular proceso que requiere no sólo el aumento de la descarga del terminal presináptico sino además cambios de transcripción que generan modificaciones fenotípicas en la neurona postsináptica.

La sensibilización central no sólo genera respuestas persistentes en la neurona del asta dorsal aún si el estímulo nociceptivo desaparece sino que, además, se asocia a aumento del campo receptivo de estas neuronas.

Correlaciones clínicas (2)

El dolor neuropático tiene dos característi-



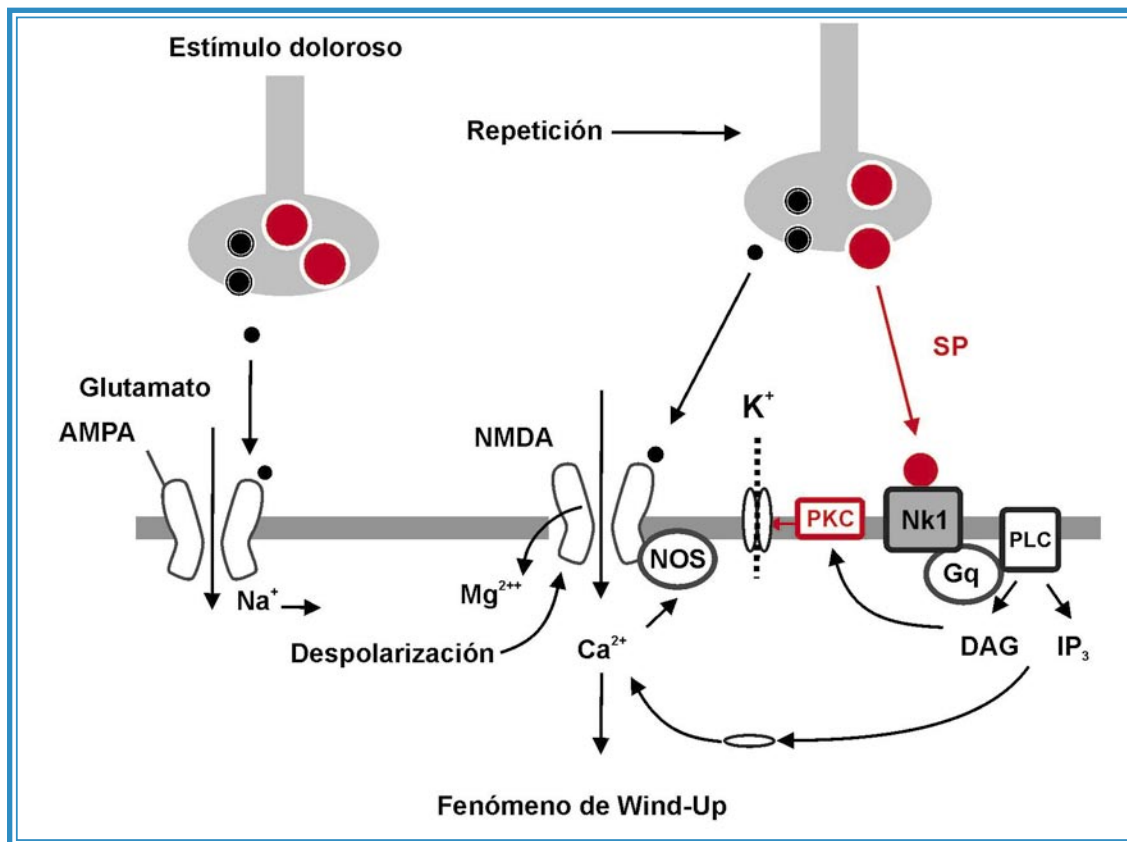


Figura 5.- Fenómeno wind-up y sensibilización de la neurona del asta dorsal de la médula - Adaptado de Benarroch, 2005 (2).

cas principales: es espontáneo y persistente en ausencia de la noxa que le dio origen. Puede ser desencadenado por estímulos no dolorosos (alodinia) o por estímulos dolorosos de baja intensidad (hiperalgesia). Frecuentemente se acompaña de sensaciones espontáneas no dolorosas (parestias).

La hiperalgesia puede afectar el área de la lesión (hiperalgesia primaria) debida a la sensibilización de nociceptores de la zona inicialmente dañada.

La hiperalgesia puede extenderse a la región que rodea al área inicialmente dañada (hiperalgesia secundaria) y ser desencadenada por estímulos mecánicos. La hiperalgesia depende de la sensibilización de las neuronas centrales.

Mecanismos supraespinales de control del dolor (34, 44)

Las neuronas medulares proyectan a través de la vía espino reticular a la sustancia gris periacueductal que proyecta a Núcleos bulbares (VRM) cuyas neuronas proyectan al asta dorsal modulando pre y post sinápticamente la transmisión de la información de dolor.

Las neuronas del VRM se dividen en células facilitadoras del dolor (ON) y células que median respuestas inhibitorias (OFF). La descarga de las células ON favorece la cronificación del dolor.

Existen también vías descendentes noradrenérgicas del tronco cerebral que contribuyen a la inhibición supraespinal del dolor.

Pregabalina: droga de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático

La pregabalina ha demostrado beneficio en estudios controlados de pacientes con neuropatía diabética dolorosa (ND), neuralgia postherpética (NPH) y es la primera droga en tener aprobación de la FDA para ambas indicaciones. Estudios recientes demuestran beneficio también en pacientes con dolor central.

Es una droga de primera elección para el tratamiento del dolor neuropático tal como lo consignan diferentes consensos de expertos en dolor, recientemente publicados, que han clasificado a los fármacos utilizados para el tratamiento del dolor neuropático en medicaciones de primera y segunda líneas en base a su eficacia en estudios controlados, los efectos adversos, las interacciones medicamentosas, el efecto de estos fármacos sobre comorbilidades que pueden también responder al mismo fármaco (trastornos del sueño, ansiedad), costos de la medicación y el riesgo de adicción (1,5,9,22,37).

Mecanismo de acción de la Pregabalina

La pregabalina se une a la subunidad alfa 2-delta de los canales de calcio voltaje dependiente de los terminales presinápticos en el sistema nervioso central, con una afinidad mayor que la gabapentina, reduciendo de esta manera la entrada de calcio y la consecuente liberación de glutamato, noradrenalina, CGRP y sustancia P a nivel medular. Este bloqueo ocurre cuando la neurona presináptica está sensibilizada pero no en condiciones fisiológicas. Este mecanismo de acción explicaría los efectos analgésicos, antiépilepticos y ansiolíticos de la droga (16,7).

Recientemente, se ha sugerido que tanto la gabapentina como la pregabalina facilitarían las vías descendentes noradrenérgicas inhibitoras del dolor (35).

La pregabalina tiene una estructura química similar al GABA pero no tiene afinidad por receptores gabaérgicos A o B ni interfiere con el metabolismo, liberación o recaptación de este neurotransmisor (16).

Farmacocinética

Su absorción digestiva es rápida alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en menos de 1 hora. Su biodisponibilidad es del 90% alcanzando niveles plasmáticos estables a las 24-48 horas del inicio de su administración. La vida media es de 6.3 h. No tiene metabolismo hepático y no se une a proteínas plasmáticas, por esto no tiene interacciones medicamentosas importantes y rápidamente cruza la barrera hemato-encefálica. Su absorción no se afecta por la ingesta de alimentos y tiene una farmacocinética lineal con poca variabilidad interindividual. Se elimina casi totalmente inalterada por orina por lo que se requiere ajuste de dosis en pacientes con falla renal (13,37).

Dosaje y administración

La posibilidad de administración en 2 tomas diarias y su farmacocinética lineal en el rango de dosis recomendadas, 150-600 mg/día, permite un uso más sencillo que el de la gabapentina, droga que comparte su mecanismo de acción. Otra ventaja con respecto a la gabapentina es que el inicio del efecto analgésico de la pregabalina es más rápido



a partir de 150 mg/día observándose beneficio desde el segundo día del tratamiento y el efecto máximo se observa a las 2 semanas de haber alcanzado las dosis de 300-600 mg/día (13,37).

Estudios recientes en Canadá y España muestran que la pregabalina es más costo-efectiva que la gabapentina en el tratamiento de pacientes con NPH y ND (26,36).

Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 75 mg/día ó 150 mg/día (la dosis de 150 mg/día es la dosis mínima efectiva) con incrementos semanales de 75-150 mg/día hasta llegar a la dosis máxima de 600 mg/día.

En pacientes con insuficiencia renal se sugiere reducir la dosis por cada 50% de reducción del clearance de creatinina según tabla adjunta.

Clearance Creatinina (ml/min)	Dosis máxima de Pregabalina (mg/día)	
≥60	600	dos tomas diarias
≥30 <60	300	dos tomas diarias
≥15 <30	150	dos tomas diarias
<15	75	dosis única
Hemodiálisis	100	dosis única

Estudios clínicos. Seguridad y tolerabilidad

Estudios multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo, que resumiremos a continuación, han demostrado la eficacia de pregabalina en el tratamiento del dolor en pacientes con NPH y ND. La mejoría incluye una reducción del dolor medido por diferentes escalas, mejoría del trastorno del sueño y mejorías en algunos dominios de las escalas

de calidad de vida, en el estado de ánimo y en la percepción del paciente de cambio en comparación a su estado pre-tratamiento.

El número de pacientes que es necesario tratar para que se mejore la intensidad de su dolor ≥50% (NNT) ha sido en promedio 4.2 (22).

Dosis de 300-600 mg son las más efectivas y con ellas los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, mareos, cefaleas, inestabilidad de la marcha y edema de miembros inferiores. La severidad de estos síntomas suele ser leve o moderada dependiendo de la dosis y desaparecen sin dejar secuela al reducir la medicación.

Adicionalmente en 2 estudios aleatorizados controlados con placebo la pregabalina mejoró escalas de dolor, sueño, ansiedad y calidad de vida en pacientes con dolor central debido a lesión medular (31) y en pacientes con dolor central de causa múltiple: lesión isquémica hemisférica, troncal o medular (41).

En estudios no controlados, recientemente publicados, la pregabalina también mejoró los síntomas de piernas inquietas en pacientes con y sin neuropatías (32), en pacientes con neuralgia del trigémino (23) y, además, demostró ser efectiva en pacientes con dolor neuropático de variada etiología refractarios a otros medicamentos (11).

Resumen de estudios clínicos

a) Neuralgia postherpética

Para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina en pacientes con neuralgia postherpética (NPH), Dworkin RH y colaboradores (8), realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos controlado con placebo de 8 semanas de duración. El dolor postherpético debía tener ≥3 meses de evolución y una intensidad ≥40 mm en una escala visual analógica de 100 mm y ser ≥4 en una escala numérica de 11 puntos (4). Se incluyeron 173 pacientes,

aquellos aleatorizados a pregabalina recibieron 300 mg/día (clearance de creatinina 30-60 ml/minuto) ó 600 mg/día (clearance de creatinina >60 ml/minuto). La pregabalina fue administrada en 3 dosis diarias. Se excluyeron pacientes que habían sido refractarios al tratamiento con gabapentina ≥ 1200 mg/día pero se permitió durante el estudio continuar con dosis estables de analgésicos no esteroides, opioides y antidepresivos.

La medida de eficacia primaria fue la reducción del promedio de los puntajes diarios de dolor de los últimos 7 días medida con la escala numérica de dolor de 11 puntos. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron escalas adicionales de dolor, de interferencia del sueño, del estado de ánimo y de la calificación de la impresión global de cambio de los pacientes y del médico.

Los pacientes medicados con pregabalina presentaron una reducción significativamente mayor del dolor que los pacientes tratados con placebo (3.60 vs. 5.29 $p=0.0001$) mejoría que comenzó al primer día completo de tratamiento. Se identificó también una mejoría significativa de los puntajes de dolor sensorial, afectivo y total de la escala de dolor de McGill y en los dominios de dolor del SF-36.

La reducción de dolor de >50% se observó en el 50% de los pacientes con pregabalina vs. 20% de los pacientes con placebo ($p<0.005$). El NNT fue de 3.4.

Los puntajes de las escalas de sueño también mejoraron significativamente en los pacientes tratados con pregabalina comparados con placebo ($p=0.001$) al igual que la percepción global del estado de salud pero no otros dominios de la escala SF-36.

Es probable que por usar escalas de calidad de vida que no son específicas para la enfermedad en estudio y el breve tiempo de duración de los estudios clínicos el impacto en variación en calidad de vida sean bajos en estudios de dolor neuropático en general.

Considerando la dosis máxima estudiada de pregabalina y el rápido aumento de la dosis la droga tuvo una tolerabilidad aceptable comparada con el placebo; sin embargo, 32% de los pacientes que recibieron pregabalina vs. 5% de los pacientes que recibieron placebo abandonaron el estudio debido a efectos adversos. Los más comunes fueron somnolencia y mareos.

Sabatowski R y colaboradores (28), enrolaron 238 pacientes con NPH, en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se comparó la eficacia y seguridad de pregabalina 150 mg/día vs. 300 mg/día vs. placebo durante 8 semanas.

El dolor postherpético debía tener ≥ 6 meses de evolución y una intensidad ≥ 4 en una escala numérica de 11 puntos. Se les permitió a los pacientes continuar con dosis estables de analgésicos no esteroides, opioides y antidepresivos.

La medida de eficacia primaria fue la reducción del promedio de los puntajes diarios de dolor de los últimos 7 días medidos con la escala numérica de dolor de 11 puntos. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron escalas adicionales de dolor, de interferencia del sueño, del estado de ánimo y de la calificación de la impresión global de cambio de los pacientes y del médico.

La reducción de dolor de $\geq 50\%$ se observó en el 28% de los pacientes con pregabalina 300 mg/día vs. 26% de los pacientes con pregabalina 150 mg vs. 10% de los pacientes con placebo ($p<0.006$). También se identificaron mejorías en escalas de disturbio de sueño (3.1 vs. 2.8 vs. 4.2, respectivamente $p < 0.003$). La mejoría global fue calificada como muy mejorada en 40% de los pacientes con la dosis más alta de pregabalina vs. 14% de los pacientes con placebo ($p=0.002$) pero no se observó una diferencia estadísticamente significativa con la dosis menor.



La encuesta de salud SF-36 mostró mejoría en el dominio de salud mental para ambas dosis de pregabalina y en los dominios de vitalidad y dolor corporal en el grupo de 300 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes fueron: mareos, somnolencia, cefalea, edema periférico y boca seca.

En 2006, van Seventer, Feister y Young (39) evaluaron la eficacia y seguridad de la pregabalina administrada en dos tomas diarias en pacientes con NPH mediante un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 13 semanas de duración, en 370 pacientes con NPH tratados con pregabalina (150, 300 ó 600 mg/día, divididas en 2 tomas) o placebo. La medida de eficacia primaria fue el promedio del puntaje de dolor en el punto final registrado en los diarios de dolor de los pacientes. Las medidas de eficacia secundaria incluyeron escalas de la interferencia del sueño y de la impresión Global de Cambio del Paciente.

La pregabalina demostró un alivio significativo del dolor proporcional a la dosis comparado con el placebo: 150 mg/día, $p=0.0077$; 300 mg/día, $p=0.0016$; 600 mg/día, $p=0.0003$. El inicio de la mejoría se observó en la primera semana. La interferencia del sueño mejoró con todas las dosis comparado con placebo ($p<0.001$), comenzando en la semana 1 ($p<0.01$). Los pacientes tratados con dosis de 150 ($p=0.02$) y 600 mg/día ($p=0.003$) presentaron una mejoría global significativamente superior al grupo placebo. La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados. Entre los pacientes tratados con pregabalina el 13.5% abandonó el tratamiento debido a efectos adversos incluyendo mareos, somnolencia o ataxia.

b) Neuropatía diabética (ND)

Para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina en pacientes con ND, Rosenstock y colaboradores (27), realizaron un estudio

multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos controlado con placebo de 8 semanas de duración. Los pacientes debían tener diabetes tipo 1 ó 2 y una neuropatía dolorosa de 1-5 años de evolución. El dolor debía tener una intensidad ≥ 40 mm en una escala visual analógica de 100 mm y ≥ 4 puntos en una escala numérica de 11 puntos. Se incluyeron 146 pacientes, aleatorizados a pregabalina 300 mg/día ($n=76$) o placebo ($n=70$). La pregabalina fue administrada en 3 dosis diarias. Los pacientes solamente podían recibir acetaminofeno como tratamiento de rescate del dolor e inhibidores de la recaptación de la serotonina como antidepresivos. La medida de eficacia primaria fue la reducción del promedio de los puntajes diarios de dolor de los últimos 7 días medidos con la escala numérica de dolor de 11 puntos. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron escalas adicionales de dolor, interferencia con el sueño, estado de ánimo, la encuesta de salud abreviada SF-36 y la calificación de la impresión global de cambio de los pacientes y del médico.

Los pacientes medicados con pregabalina presentaron una reducción significativamente mayor del dolor en la escala de 11 puntos ($p<0.0001$), y similares mejorías se observaron en la subescala del dolor corporal de la SF-36, ($p<0.03$) y en la escala de dolor de McGill ($p=0.003$).

50% de los pacientes tratados con pregabalina vs. 14.5% de los pacientes tratados con placebo mejoraron $\geq 50\%$ el puntaje de la escala de dolor ($p=0.001$).

Los pacientes tratados con pregabalina mejoraron los valores de interferencia del sueño ($p<0.001$). La mejoría se observó desde la primera semana y se mantuvo durante todo el estudio.

La percepción global del estado de salud mostró mejoría significativa comparado con el grupo placebo ($p=0.001$) al igual que los

componentes Ansiedad-Tensión y Alteración del Ánimo Total del Perfil de los Estados de Ánimo (POMS) ($p < 0.03$). A pesar de iniciar el tratamiento a dosis máxima los efectos adversos más comunes fueron de intensidad leve o moderada e incluyeron mareos, somnolencia y edema periférico.

Para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina (75, 300, 600 mg/día) en pacientes con ND, Lesser y colaboradores (19) realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos controlado con placebo de 5 semanas de duración. Los pacientes debían tener diabetes tipo 1 ó 2 y una neuropatía dolorosa de 1-5 años de evolución. El dolor debía tener una intensidad $>$ de 40 mm en una escala visual analógica de 100 mm y ≥ 4 puntos en una escala numérica de 11 puntos. Se incluyeron 338 pacientes, aquellos aleatorizados a pregabalina 600 mg/día aumentaron la dosis durante 1 semana. La pregabalina fue administrada en 3 dosis diarias. Los pacientes solamente podían recibir acetaminofeno como tratamiento de rescate del dolor e inhibidores de la recaptación de la serotonina como antidepresivos. Excluyeron pacientes refractarios a gabapentina ≥ 1200 mg/día. La medida de eficacia primaria fue la reducción del promedio de los puntajes diarios de dolor de los últimos 7 días medidos con la escala numérica de dolor de 11 puntos. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron escalas adicionales de dolor, interferencia con el sueño, estado de ánimo, la encuesta de salud abreviada SF-36 y la calificación de la impresión global de cambio de los pacientes y del médico.

La dosis de 75 mg no fue efectiva. Los pacientes medicados con pregabalina 300 y 600 mg/día presentaron una reducción significativamente mayor del dolor en la escala de 11 puntos ($p < 0.0001$), esta mejoría se observó a la primera semana y se mantuvo durante el resto del estudio. Los pacientes

tratados con pregabalina 300 ó 600 mg/día mejoraron significativamente los valores de interferencia del sueño desde la primera semana y se mantuvo durante todo el estudio. Mejorías estadísticamente significativas se observaron en diferentes dominios de la SF-36, en la escala de dolor de McGill y en la impresión global de cambio.

El 46% de los pacientes tratados con pregabalina 300 mg/día y el 48% de los pacientes con pregabalina 600 mg/día vs. 18% de los pacientes tratados con placebo mejoraron $\geq 50\%$ el puntaje de la escala de dolor. Con la dosis más alta de pregabalina se observó que 27% de los pacientes mejoraron $\geq 70\%$ comparado con 16% en el grupo de 300 mg y de 6% en los tratados con placebo.

El estudio fue completado por 89% de los pacientes que recibieron pregabalina y 91% de los que recibieron placebo. 35 pacientes se retiraron debido a efectos adversos: 3% de los que recibieron pregabalina 75 ó 300 mg/día, 3% de los que recibieron placebo y 12% de los que recibieron pregabalina 600 mg/día. Mareos y somnolencia fueron los efectos adversos más frecuentes.

Para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina (150, 600 mg/día) en pacientes con ND, Richter y colaboradores (25), realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos controlado con placebo de 6 semanas de duración. Los pacientes debían tener diabetes tipo 1 ó 2 y una neuropatía dolorosa de 1-5 años de evolución. El dolor debía tener una intensidad ≥ 40 mm en una escala visual analógica de 100 mm y ≥ 4 puntos en una escala numérica de 11 puntos. Se incluyeron 246 pacientes, aquellos aleatorizados a pregabalina 150 y 600 mg/día aumentaron la dosis durante 2 semanas. La pregabalina fue administrada en 3 dosis diarias. Los pacientes solamente podían recibir acetaminofeno como tratamiento de rescate del dolor e inhibidores de la recap-



tación de la serotonina como antidepresivos. La medida de eficacia primaria fue la reducción del promedio de los puntajes diarios de dolor de los últimos 7 días medidos con la escala numérica de dolor de 11 puntos. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron escalas adicionales de dolor, interferencia con el sueño, estado de ánimo, la encuesta de salud abreviada SF-36 y la calificación de la impresión global de cambio de los pacientes y del médico.

La dosis de 150 mg/día no fue efectiva. Los pacientes que recibieron 600 mg/día presentaron una reducción significativamente mayor del dolor en la escala de 11 puntos ($p < 0.0002$). Los pacientes tratados con pregabalina 600 mg/día mejoraron significativamente los valores de la escala de dolor de McGill, los de interferencia del sueño y en la impresión global de cambio evaluada por el paciente y por el médico ($p < 0.001$, $p = 0.002$ y $p = 0.002$, respectivamente).

El 39% de los pacientes tratados con pregabalina 600 mg/día vs. 15% de los pacientes tratados con placebo mejoraron $\geq 50\%$ el puntaje de la escala de dolor ($p = 0.002$).

Los efectos adversos más frecuentes en pacientes medicados con 600 mg/día de pregabalina fueron: mareos, somnolencia y cefaleas.

Para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina en 2 administraciones diarias utilizando 150, 300, 600 mg/día o placebo en pacientes con ND, Tolle y colaboradores (38), realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos de 12 semanas de duración. Los pacientes debían tener diabetes tipo 1 ó 2 y una neuropatía dolorosa de > 1 año de evolución. El dolor debía tener una intensidad > 40 mm en una escala visual analógica de 100 mm y > 4 puntos en una escala numérica de 11 puntos. Se incluyeron 395 pacientes. Los pacientes solamente podían recibir inhibidores de la

recaptación de la serotonina como antidepresivos. La medida de eficacia primaria fue la reducción del promedio de los puntajes diarios de dolor de los últimos 7 días medidos con la escala numérica de dolor de 11 puntos. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron escalas adicionales de dolor, interferencia con el sueño, estado de ánimo, la escala de calidad de vida EQ-5D y la calificación de la impresión global de cambio de los pacientes y del médico.

La dosis de 150 y 300 mg/día no fue efectiva. Los pacientes que recibieron 600 mg/día presentaron una reducción significativamente mayor del dolor en la escala de 11 puntos ($p < 0.01$). Esta diferencia se observó en la segunda semana y se mantuvo a lo largo de todo el estudio. Se observó una mejoría $> 50\%$ de la intensidad del dolor en 46% de los pacientes medicados con la dosis más alta de pregabalina (vs. 30% de los pacientes con placebo, $p = 0.03$). El NNT fue de 6.3. Los pacientes tratados con pregabalina 600 mg/día mejoraron significativamente los valores de interferencia del sueño y los de la impresión global de cambio evaluada por el paciente y por el médico ($p < 0.05$, $p = 0.02$, y $p = 0.009$, respectivamente). Todas las dosis de pregabalina mejoraron significativamente la escala de calidad de vida EQ-5D.

Los efectos adversos más frecuentes en pacientes medicados con 600 mg/día de pregabalina fueron: mareos, edema y somnolencia.

c) Neuropatía Postherpética y Neuropatía Diabética

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 2005 por Freynhagen y colaboradores, se enrolaron 89 pacientes con NPH y 249 con diabetes 1 ó 2 con neuropatía dolorosa (12). Se compararon la eficacia y seguridad de pregabalina vs. placebo durante 12

semanas. Los pacientes recibieron placebo (n=65) o uno de los regímenes de pregabalina flexible con dosis crecientes de 150, 300, 450, 600 mg/día con incrementos semanales de la dosis en relación a tolerabilidad y respuestas individuales (n=141) o un esquema fijo de 300 mg/día durante 1 semana seguido de 600 mg/día durante 11 semanas (n=132). El dolor postherpético debía tener ≥ 3 meses de evolución y el de la ND > 6 meses y ambos tener una intensidad ≥ 4 puntos en una escala de 11 puntos y ≥ 40 mm en una escala visual analógica de 100 mm. Los pacientes debían suspender analgésicos no esteroides, opioides y antidepresivos y sólo se autorizaron inhibidores de la recaptación de serotonina para tratamiento de la depresión y paracetamol como analgésico de rescate.

La medida de eficacia primaria fue la reducción del promedio de los puntajes diarios de dolor de los últimos 7 días medida con la escala numérica de dolor de 11 puntos. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron escalas adicionales de dolor, de interferencia del sueño, del estado de ánimo y de la calificación de la impresión global de cambio de los pacientes y del médico.

Ambos regímenes de pregabalina, el variable y el fijo mejoraron significativamente el puntaje en la escala de dolor comparado con el placebo ($p < 0.013$, $p < 0.001$, respectivamente). La mejoría fue estadísticamente significativa a partir de la primera semana del tratamiento y se mantuvo durante las 12 semanas del estudio.

La reducción de dolor de $\geq 50\%$ se observó en el 48% de los pacientes con pregabalina a dosis flexible, 52% de los pacientes con pregabalina dosis fija vs. 24% de los pacientes con placebo ($p < 0.001$ para ambos grupos de pregabalina). El NNT calculado para la dosis fija fue de 3.6 y para la dosis variable de 4.2. También se identificaron mejorías significativas en escalas de disturbio de sueño para ambos grupos ($p < 0.001$). La mejoría global percibida por el paciente fue estadísticamente mayor para los pacientes que recibieron pregabalina.

Los efectos adversos más frecuentes fueron: mareos, náuseas, y somnolencia. Se observaron menor número de efectos adversos y menor número de pacientes que discontinuaron su tratamiento debido a los mismos en el grupo con dosis flexible de pregabalina.

Referencias bibliográficas

1. Attal N, Cruccu G, Haanpa M. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13:1153–1169.
2. Benarroch E. Dolor: Conceptos emergentes en fisiología y fisiopatología. *Rev Neurol Argentina* 2005; 30:70-82.
3. Chiechio S, Copani A, Gereau RW et al. Acetyl-L-Carnitine in Neuropathic Pain. *CNS Drugs* 2007; 21 Suppl 1; 31-38.
4. Corthright DN, Krause E, Broom D. TRP channels and pain. *Biochimica et Biophysica Acta* 2007; 1772:978-988.
5. Cruccu, G. Treatment of painful neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:531-535.
6. Cummins TR, Sheets PL, Waxman S. The roles of sodium channels in nociception: implications for mechanisms of pain. *Pain* 2007; 131(2):243-257.
7. Dooley DJ, Taylor ChP, Donevan S. Ca²⁺ channel $\alpha 2\delta$ ligands: novel modulators of neurotransmission. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 2007; 28:75-82.
8. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60:1274-1283.
9. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence based recommendations. *Pain* 2007; 132(3):237-251.
10. Fitzgerald M. The Development of Nociceptive Circuits. *Nature Rev* 2005; 6:507-520.
11. Freynhagen R, Grond S, Schupfer, G. Efficacy and safety of pregabalin in treatment refractory patients with various neuropathic pain entities in clinical routine. *Int J Clin Pract* 2007; 61(12):1989–1996.



12. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115:254-263.
13. Gonzalez-Escalada JR. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. *Rev Soc Esp del Dolor* 2005; 12:169-180.
14. Gribkoff VK. The role of voltage gated calcium channels in pain and nociception. *Seminars in Cell and Developmental Biology* 2006; 17:555-564.
15. Julius D, Basbaum A. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413:203-210.
16. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16:128-133.
17. Kennedy J. Neuropathic pain: Molecular complexity underlies continuing unmet medical need. *J Med Chem* 2007; 50:2547-2556.
18. Lee Y, Lee CH. Painful Channels in Sensory Neurons. *Mol Cells* 2006; 20:315-324.
19. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L. et al Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2004; 63:2104-2110.
20. Marais E, Klugbauer N, Hofmann F. Calcium Channel α 2 delta Subunits –Structure and Gabapentin Binding. *Mol Pharmacol* 2001; 59:1243-1248.
21. Moalem G, Tracey DT. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Res Rev* 2006; 56:240-264.
22. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain-consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007; 12:13-21.
23. Obermannl M, Yoonl MS, Sensenl K. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 2008; 28(2):174-81.
24. Pertovaara A. Noradrenergic Pain Modulation. *Progress in Neurobiology* 2006; 80:53-83.
25. Richter RW, Portenoy R, Sharma U. et al. Relief of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy With Pregabalin: A randomized, Placebo-Controlled trial. *Pain* 2005; 6:253–260.
26. Rodriguez M.J, Diaz S, Vera-Llonch M. et al. Cost-effectiveness analysis of pregabalin versus gabapentin in the management of neuropathic or post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2585–2596.
27. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110:628-638.
28. Sabatowski R, Galvez R, Chery DA. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: Results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109:26-35.
29. Salter MW. Signaling Pathways in pain neuroplasticity in the spinal Dorsal horn In *Emerging strategies for the treatment of Neuropathic pain*, edited by Campbell JN, Basbaum A, Dray A et al IASP, Seattle, 2006.
30. Schwarz JP, Meyer RA. Nociceptors and pain: correlation of electrophysiology in animals to pain perception in humans in *The neurological basis of pain*. Papagallo M Mc Graw Hill 2005 Chapter 2: 21-29.
31. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord Injury: A placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67(10):1792-1800.
32. Somer M, Bachmann CG, Liebetanz et al. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand* 2007; 115:347-350.
33. Sutton KG, Martin DJ. Gabapentin Inhibits High-Threshold Calcium Channel Currents In Cultured rat Dorsal Root Ganglion Neurons. *Br J Pharmacol* 2002: 257-265.
34. Suzuki R, Dickenson A. Spinal and supraspinal contributions to central sensitization in peripheral neuropathy. *Neurosignals* 2005; 14:175-181.
35. Takeuchi Y, Takasu K, Ono H et al. Pregabalin, S-(b)-3-isobutylgaba, activates the descending noradrenergic system to alleviate neuropathic pain in the mouse partial sciatic nerve ligation model. *Neuropharmacol* 2007; 53: 842-853.
36. Tarride JE, Gordon A, Vera-Llonch M. Cost-Effectiveness of Pregabalin for the Management of Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy and Postherpetic Neuralgia: A Canadian Perspective. *Clin Therap* 2006; 28:1922-1934.
37. Tassone DM, Boyce E, Guyer J. Pregabalin: A novel gamma Aminobutyric Acid Analogue in the Treatment of Neurophatic Pain, Partial-Onset Seizures, and Anxiety Disorders. *Clin Therap* 2007; 1:26-48.
38. Tolle T, Freynhagen R, Versaval M et al. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: A randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008; 12:203-213.
39. van Seventer R, Feister, HA, Young, JP. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: A 13-week randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(2):375 -384.
40. Vanderah T. Pathophysiology of Pain. *Med Clin N Am* 2007; 91:1–12.
41. Vranken JH, Dijkgraaf MGW, Kruis MR et al. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 2007 Epub ahead of print 06. 033
42. Westlund K. Neurophysiology of nociception in *The neurological basis of pain*. Papagallo M. Mc Graw Hill, New York, 2005 Chapter 1: 3-19.
43. Wolf CJ, Ma Q. Nociceptors-Noxious Stimulus Detectors. *Neuron* 2007; 55:353-364.
44. Yosimura M, Furue H. Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. *J Pharmacol Sci* 2006; 101:107-117.