



INFORME TECNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA

| | |
|---------------------|--|
| Proceso: | Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) |
| Solicitante: | Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME |

I. Datos de la solicitud

| | |
|-------------------------------------|---|
| Medicamento solicitado: | Pregabalina |
| Indicación específica: | Neuropatía diabética Neuralgia pos herpética Fibromialgia |
| Institución que lo solicita: | Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas |
| Número de casos anuales: | |

II. Datos del medicamento

| | |
|--|----------------------------------|
| Denominación Común Internacional: | |
| Formulación solicitada | Pregabalina 75 mg capsulas |
| Verificación de Registro Sanitario¹: | 38 Registros Sanitarios Vigentes |
| Alternativas en el PNUME²: | |

III. Estrategia de búsqueda de información

Preguntas Clínicas

- De eficacia
 - ¿En pacientes con dolor neuropático Pregabalina es más eficaz que los tratamientos convencionales?
 - ¿En pacientes con Fibromialgia Pregabalina es más eficaz que los tratamientos convencionales?
- De seguridad
 - ¿En pacientes con dolor neuropático Pregabalina es más seguro que los tratamientos convencionales?
 - ¿En pacientes con Fibromialgia Pregabalina es más seguro que los tratamientos convencionales?
- De gasto en medicamentos
 - ¿En pacientes con dolor neuropático el gasto en Pregabalina es menor que el gasto con los tratamientos convencionales?
 - ¿En pacientes con Fibromialgia el gasto en Pregabalina es menor que los tratamientos convencionales?

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso agosto 2016.

² Resolución Ministerial N°399-2015-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso agosto 2016.



Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
- Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline,
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

IV. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Dolor crónico³

Es el dolor que persiste más de 3 meses luego de la curación de una herida. También puede presentarse en pacientes con enfermedades degenerativas en curso, tales como artritis reumatoide, u otras condiciones crónicas, como migraña o dolor neuropático. Puede ser localizado o generalizado y generalmente es dividido en 5 posibles categorías:

- Miofacial
- Musculoesqueletico
- Dolor neuropatico
- Fibromialgia
- Dolor de cabeza

Dolor neuropático

Es el dolor causado por una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso somato sensorial, tiene un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes y está asociado con una elevada carga económica para el individuo y la sociedad. Actualmente se considera como una entidad clínica distinta a pesar de una gran variedad de etiologías.⁴ Tiende a ser crónico y puede estar presente por meses o años. El origen del dolor neuropático es complejo y las características del dolor neuropático se pueden encontrar en pacientes con dolor en las articulaciones.⁵

³ BMJ Best Practice. Chronic pain syndromes. Last updated: Jan 10, 2017

⁴ Finnerup N, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin R, Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. Lancet Neurol. 2015 February; 14(2): 162–173.

⁵ Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1.



Clasificación

El dolor neuropático generalmente se divide según la causa de la lesión nerviosa. Puede haber muchas causas, pero las más comunes incluyen⁶

- Diabetes (neuropatía diabética dolorosa, PDN),
- Herpes (neuralgia postherpética, PHN),
- Amputación (tocón y dolor de miembro fantasma),
- Cirugía o trauma,
- Accidente cerebrovascular o lesión de la médula espinal,
- Neuralgia del trigémino
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Epidemiología

En las revisiones sistemáticas, la prevalencia de dolor neuropático en la población general se indica entre 7% y 10%. En Austria es de 3.3% en Francia un 6,9% hasta un 8% en el Reino Unido. Algunas formas de dolor neuropático, como la PDN están aumentando.⁷

Fibromialgia (FM)

Es una condición crónica clínicamente bien definida de etiología desconocida caracterizada por dolor crónico generalizado que a menudo coexiste con problemas de sueño y fatiga. Las personas suelen reportar altos niveles de discapacidad y mala calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).⁸

V. Tratamiento

- Regímenes estándar o tratamiento actual⁹

El dolor neuropático es difícil de tratar eficazmente, una sola minoría de personas experimentan un beneficio clínicamente relevante de cualquier intervención. La tendencia actual es un enfoque multidisciplinario, combinando intervenciones farmacológicas con intervenciones físicas o cognitivas (o ambas). Los Analgésicos convencionales como el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos se usan frecuentemente. Algunas personas pueden tener beneficio con los parches tópicos de lidocaína o capsaicina tópica de baja concentración, aunque la evidencia sobre los beneficios es incierta. Alta concentración capsaicina tópica tal vez puede ser beneficiosa en algunas personas con PHN.

El tratamiento que suele denominarse «analgésicos no convencionales», incluye a los antidepresivos (duloxetina y amitriptilina,) o antiepilépticos (gabapentina o pregabalina). La proporción de personas que reciben alivio del dolor (por lo general, al menos 50% de reducción de la intensidad del dolor,) es pequeña, generalmente sólo del 10% al 25% más que con el placebo, con números necesarios para tratar un resultado beneficioso adicional (NNT) usualmente.

El dolor Neuropático no es particularmente diferente de otras condiciones de dolor crónico en el que sólo una pequeña proporción de los participantes en los estudios tienen una buena respuesta al tratamiento.

Una visión general de las guías de tratamiento señala algunas similitudes generales entre las recomendaciones, pero las directrices no siempre son

⁶ Derry S,Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015,

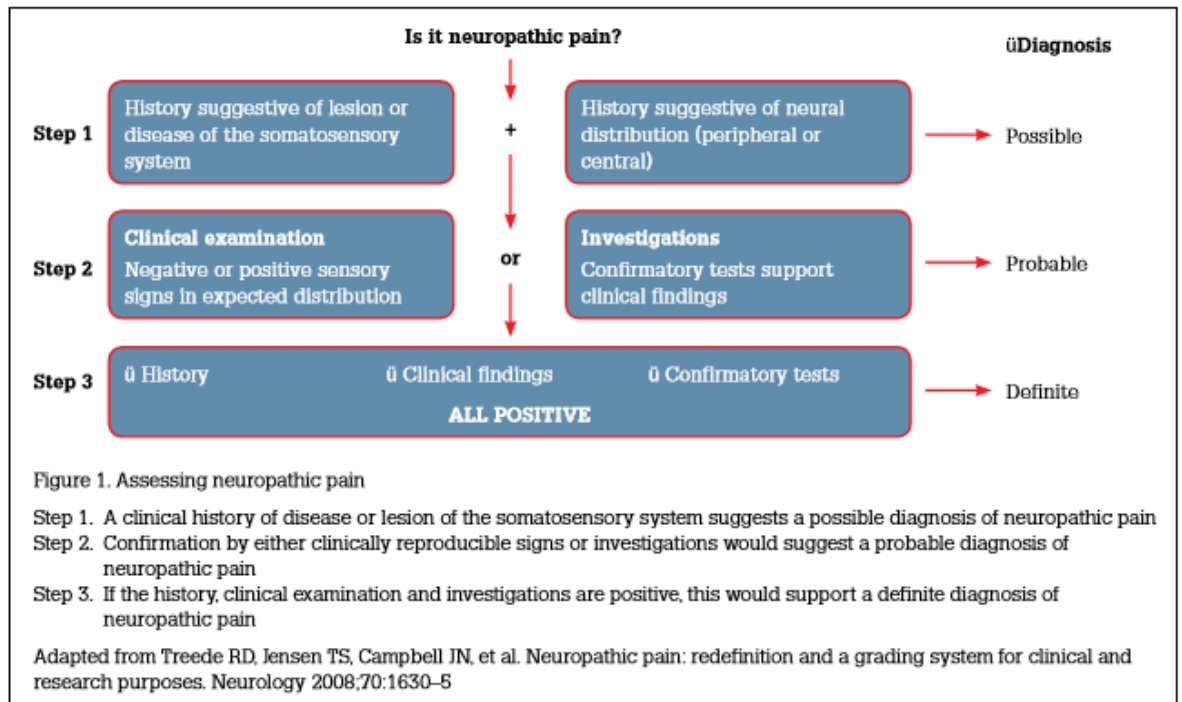
⁷ Derry S,Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015,

⁸ Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013,

⁹ Derry S,Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015,

coherentes entre sí. La actual guía del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) sugiere ofrecer como una opción amitriptilina, duloxetina, gabapentina o pregabalina como tratamiento inicial para el dolor neuropático (Con excepción de la neuralgia del trigémino), con cambios si primero, segundo o tercer fármacos probados no son eficaces o no se toleran (NICE 2013)¹⁰

El real colegio de médicos generales Australianos estableció el siguiente protocolo para el diagnóstico de dolor neuropático¹¹



Fibromialgia¹²

Debido a la naturaleza de múltiples síntomas de la fibromialgia y alta discapacidad en esta población, la mayoría de los pacientes deben ser tratados con un tratamiento integral y multidisciplinario.

Los pacientes que no lograron beneficiarse de las terapias de primera línea, sin medicamentos, se les debe ofrecer tratamientos adicionando medicamentos, aunque los beneficios son generalmente modestos en el mejor de los casos. Los tratamientos de primera línea incluyen: Ejercicio aeróbico, habilidades psicológicas del manejo del dolor, terapia ocupacional y el asesoramiento nutricional para los síntomas del intestino irritable.

Los medicamentos antidepresivos, como la amitriptilina, puede ser beneficiosos en aquellos pacientes con dolor prolongado y sueño insuficiente.

En aquellos pacientes en los que no se pueden tolerar antidepresivos tricíclicos, puede ser preferible inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenalina

¹⁰ Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015

¹¹ The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP). Neuropathic pain A management update. Reprinted from *Australian Family Physician* Vol. 42, No. 1/2, January/February 2013.

¹² BMJ Best Practice. Chronic pain syndromes. Last updated: Jan 10, 2017



duloxetina o milnaciprina. Si es intolerante a los antidepresivos, puede ser beneficioso un anticonvulsivo o un relajante muscular. Se ha demostrado que la combinación de tramadol y paracetamol reduce significativamente las exacerbaciones de fibromialgia.

- Medicamento a evaluar

Pregabalina 75 mg tableta

Descripción

Pregabalina al igual que gabapentina son análogos estructurales del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA). Ambos medicamentos pertenecen a los anticonvulsivos de segunda generación de ligandos alfa-2-delta que se unen y modulan los canales de calcio dependiente de voltaje. Al reducir la afluencia del calcio en las terminales nerviosas, ambos fármacos disminuyen los Neurotransmisores, incluyendo glutamato, noradrenalina y Sustancia P. Este mecanismo se supone que es la base para el efecto analgésico, las acciones anticonvulsivas y ansiolíticas de los fármacos. Sin embargo ambos fármacos difieren en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas¹³

Indicaciones¹⁴

Entre las indicaciones aprobadas se incluyen:

- Manejo del dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética
- Manejo de neuralgia postherpética
- Manejo de fibromialgia
- Manejo del dolor neuropático asociado con daño de la médula espinal

Dosificación¹⁵

- Dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica diabética
La dosis máxima recomendada es de 100 mg tres veces al día (300 mg / día) en pacientes con un aclaramiento de creatinina de al menos 60 ml / min.
Se puede iniciar la dosificación con 50 mg tres veces al día (150 mg / día). La dosis puede aumentarse hasta 300 mg / día en 1 semana, basándose en la eficacia y tolerabilidad.
Debido a que se elimina principalmente por excreción renal, es necesario el ajuste de dosis en pacientes con función renal reducida.
La dosificación de 600 mg / día, también ha sido estudiada, sin embargo no hay evidencia de que esta dosis confiera un beneficio significativo adicional y sea menos tolerada.
Considerando que las reacciones adversas son dosis dependientes, no se recomienda el tratamiento con dosis superiores a 300 mg / día.
- Neuralgia postherpética
La dosis recomendada es de 75 a 150 mg dos veces al día, o de 50 a 100 mg tres veces al día (150 a 300 mg / día) en pacientes con un aclaramiento de creatinina de al menos 60 ml / min.

¹³ ÜçeylerN,SommerC,WalittB,HäuserW.Anticonvulsants forfibromyalgia.Cochrane Database of Systematic Reviews2013, Issue 10. Art. No.: CD010782.

¹⁴ Food and Drug Administration.FDA. Pregabalina. Ficha Técnica del Producto. Revised: 12/2016

¹⁵ Food and Drug Administration.FDA. Pregabalina. Ficha Tecnica del Producto. Revised: 12/2016



Se inicia la dosificación con 75 mg dos veces al día, o 50 mg tres veces al día (150 mg / día). La dosis puede aumentarse hasta 300 mg / día en 1 semana, basándose en la eficacia y tolerabilidad.

Debido a su eliminación principalmente por excreción renal, se debe ajustar la dosis en pacientes con función renal reducida.

Los pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor después de 2 a 4 semanas de tratamiento con 300 mg / día, y que toleran pregabalina, pueden ser tratados hasta con 300 mg dos veces al día, o 200 mg tres veces al día (600 mg / día).

Las reacciones adversas son dependientes de la dosis y son responsables de la mayor tasa de interrupción del tratamiento, por ello la dosis por encima de 300 mg / día se reserva para aquellos pacientes que tienen dolor continuo y toleran 300 mg al día.

- **Fibromialgia**

La dosis recomendada para la fibromialgia es de 300 a 450 mg / día.

La dosificación se inicia con 75 mg dos veces al día (150 mg / día). La dosis puede aumentarse hasta 150 mg dos veces al día (300 mg / día) en el plazo de una semana, basándose en la eficacia y tolerabilidad.

Los pacientes que no experimentan un beneficio suficiente con 300 mg / día pueden aumentar aún más a 225 mg dos veces al día (450 mg / día).

También se estudió la dosificación 600 mg / día, sin embargo no hay evidencia de que esta dosis confiere un beneficio adicional y que fue menos tolerada.

Por las reacciones adversas dosis-dependientes, no se recomienda el tratamiento con dosis superiores a 450 mg / día.

Debido a su eliminación principalmente por excreción renal, es necesario el ajuste la dosis en pacientes con función renal reducida

Recomendaciones en Sumarios

- **DynaMed¹⁶**

Las recomendaciones establecidas en esta base de datos para el tratamiento farmacológico del dolor neuropático se muestran en el siguiente cuadro

¹⁶ DynaMed.Pregabalin. Updated 2016

Approach to medication management:

- consider comorbidities of patient and side effect profiles of drugs when choosing medications⁽¹⁾
- first-line treatment options include⁽⁶⁾
 - pregabalin
 - gabapentin
 - duloxetine
 - amitriptyline
 - venlafaxine
- titrate first-line drug to maximum tolerated dose before switching to another first-line drug or combination of first-line drugs⁽⁷⁾
 - consider combination of first-line agents gabapentin and venlafaxine (AAN Level C)⁽⁶⁾
- consider second-line treatment options if all first-line therapies fail alone or in combination^(8, 6)
 - sodium valproate
 - opioid analgesics
 - tramadol
- specific combinations of first- and second-line agents that appear superior to monotherapy include
 - gabapentin plus morphine (level 2 [mid-level] evidence)
 - gabapentin plus nortriptyline (level 2 [mid-level] evidence)
 - tramadol plus acetaminophen (level 2 [mid-level] evidence)
- consider adding a topical treatment at any time, such as⁽⁶⁾
 - lidocaine patches
 - capsaicin (though poorly tolerated)
 - isosorbide dinitrate spray
- avoid combination of tricyclic antidepressant with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) to avoid possible serotonin syndrome
- none of the available drugs were designed specifically to treat neuropathic pain⁽⁴⁾

Las recomendaciones establecidas en esta base de datos¹⁷ para el tratamiento farmacológico de Fibromialgia se muestran en el siguiente cuadro

- pharmacologic management should be guided by symptoms and may require combination of medications (CFGC Level 5, Grade D)
 - start at low dose and titrate upward as needed, evaluate regularly to assess efficacy and side effects
 - all categories of antidepressant medications may be used to treat pain and other symptoms in patients with fibromyalgia (CFGC Level 1, Grade A)
 - antidepressants may improve pain, fatigue, and depressed mood in patients with fibromyalgia (level 2 [mid-level] evidence)
 - amitriptyline (25-50 mg nightly) has most supporting evidence for fibromyalgia
 - cyclobenzaprine (5-20 mg nightly) might improve symptoms of fibromyalgia, while very low doses may improve restorative sleep (level 2 [mid-level] evidence) (cyclobenzaprine is a muscle relaxant structurally related to tricyclic antidepressants)
 - duloxetine (50 mg/day) may reduce pain in patients with fibromyalgia (level 2 [mid-level] evidence)
 - milnacipran (50 mg twice daily) associated with moderate pain relief but may increase side effects in patients with fibromyalgia (level 2 [mid-level] evidence)
 - paroxetine and fluoxetine may each be effective for fibromyalgia (level 2 [mid-level] evidence)
 - antiepileptic medications may be effective for their pain-modulating properties
 - start treatment with lowest possible dose followed by up titration, with attention to adverse events (CFGC Level 1, Grade A)
 - pregabalin 150 mg/day to 450 mg/day in divided doses improves symptoms of fibromyalgia (level 1 [likely reliable] evidence)
 - gabapentin may reduce pain and impact in fibromyalgia (level 2 [mid-level] evidence)
 - analgesics
 - acetaminophen may be useful in some patients, with attention to safe dosing (CFGC Level 5, Consensus)
 - nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be prescribed at lowest dose for shortest time period due to possible serious adverse events (CFGC Level 5, Grade D)
 - reserve opioids, starting with weak opioid such as tramadol, for patients with moderate-to-severe pain that is unresponsive to other treatments (CFGC Level 2, Grade D)
 - consider trial of prescribed pharmacologic cannabinoid in patients with fibromyalgia, especially in patients with sleep disturbance (CFGC Level 3, Grade C)
 - nabilone may improve pain and anxiety in patients with fibromyalgia (level 2 [mid-level] evidence)
 - nabilone may improve sleep quality compared to amitriptyline in patients with fibromyalgia and chronic insomnia (level 2 [mid-level] evidence)

- Best Practice¹⁸
 - Para el tratamiento del dolor neuropático

¹⁷ Dyna Med. Fibromialgia. Updated 2016

¹⁸ BMJ Best Practice. Chronic pain syndromes. Jan 10 2017



- Con neuropatía diabética periférica recomienda farmacoterapia más control de la Glucosa
- Con neuralgia posherpética se recomienda farmacoterapia más terapia antiviral durante los episodios agudos
- Las opciones de tratamiento
 - Son recomendados como primera línea de tratamiento Anticonvulsivantes neuroestabilizadores (gabapentina pregabalina) y antidepresivos tricíclicos. El inhibidor de la recaptación de noradrenalina serotonina duloxetina tal vez sea beneficioso en pacientes que no toleran los tricíclicos
 - La terapia de segunda línea incluye capsicina crema y parches dérmicos de lidocaína. La evidencia para baja dosis (0.025% es pobre, pero tal vez sea considerado en algunos casos
 - Los opiáceos tal vez sean dados como tercera línea de tratamiento
- Para el tratamiento de Fibromialgia se recomienda fisioterapia
 - Opciones de tratamiento
 - Primera línea amitriptilina
 - Segunda línea duloxetina
 - Tercera línea milnacipran

Recomendaciones en Guías de Práctica Clínica

- En la base de Dyna Med se hace un resumen de la GPC de la Federación Europea de las sociedades neurológicas sobre el tratamiento del dolor Neuropático que se muestra a continuación

- European Federation of Neurological Societies (EFNS) recommendations for pharmacologic treatment of neuropathic pain
 - for management of painful polyneuropathy (including diabetic peripheral neuropathy)
 - first-line treatments (EFNS Level A)
 - tricyclic antidepressants
 - gabapentin
 - pregabalin
 - serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (duloxetine, venlafaxine)
 - tramadol is recommended second-line treatment (EFNS Level A), but may be considered first-line in patients with acute exacerbations of pain (especially combination of tramadol and acetaminophen) or those with predominant coexisting non-neuropathic pain
 - strong opioids considered third-line treatment due to long-term safety concerns and risk of abuse

- El grupo de especial Interés sobre Dolor Neuropático (NeuPSIG) de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP)(2015), estableció las siguientes recomendaciones para el tratamiento farmacológico del dolor neuropático¹⁹

¹⁹ Finnerup N, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin R, Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. Lancet Neurol. 2015 February; 14(2): 162–173.

Table 2

Recommendations for individual drugs or drug classes based on the GRADE classification and for first-, second-, and third-line drugs for neuropathic pain. Drugs pertaining to the same drug class are presented in alphabetical order.

| GRADE classification | Drugs | Daily dosages and dose regime | Recommendations |
|-----------------------|--|--|--|
| STRONG FOR | Gabapentin Gabapentin ER/enacarbil Pregabalin SNRIs duloxetine/venlafaxine TCAs | 1200–3600 mg TID 1200–3600 mg BID 300–600 mg BID 60–120 mg QD (duloxetine); 150–225 mg QD (venlafaxine ER) 25–150 mg qd or BID | First-line First-line First-line First-line First-line ¹ |
| WEAK FOR | Capsaicin 8% patches Lidocaine patches Tramadol BTX- A (SC) Strong opioids | 1–4 patches to the painful area for 30–60 min every 3 months 1–3 patches to the painful area for up to 12 hours 200–400 mg BID (tramadol ER) or TID 50–200 units to the painful area every 3 months Individual titration | Second-line (PNP) ² Second-line (PNP) Second-line Third-line ; specialist use (PNP) Third line ³ |
| INCONCLUSIVE | Combination therapy Capsaicin cream Carbamazepine Clonidine topical Lacosamide Lamotrigine NMDA antagonists Oxcarbazepine SSRI antidepressants Tapentadol Topiramate Zonisamide | | |
| WEAK AGAINST | Cannabinoids Valproate | | |
| STRONG AGAINST | Levetiracetam Mexiletine | | |

Abbreviations: SNRIs=serotonin noradrenaline reuptake inhibitors. TCAs=tricyclic antidepressants. ER= extended release; BID : twice daily; QD : once daily. PNP=peripheral neuropathic pain.

¹ TCAs generally have similar efficacy (appendix 4). Tertiary amine TCAs (amitriptyline, imipramine, clomipramine) are not recommended at dosages > 75 mg/day in older adults because of their major anticholinergic and sedative side effects and potential risk of falls.³³ An increased risk of sudden cardiac death has been reported for doses > 100 mg daily.³⁴

² The long-term safety of repeated applications of high concentration capsaicin patches in patients has not been clearly established particularly with respect to degeneration of epidermal nerve fibres, which may be a concern in progressive neuropathy.

³ Sustained release oxycodone and morphine have been the most studied with maximal daily dosages of 120 mg and 240 mg respectively in clinical trials (appendix 4). Long-term opioid use may be associated with abuse particularly at high doses, cognitive impairment and endocrine and immunologic changes.^{35–37}

Con respecto a los estudios clínicos sobre el tratamiento de dolor neuropático el grupo de especial Interés sobre Dolor Neuropático (NeuPSIG) de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor sostiene lo siguiente:²⁰

- Las encuestas epidemiológicas han demostrado que muchos pacientes con dolor neuropático no reciben un tratamiento adecuado para su dolor. Esto puede deberse a la falta de precisión diagnóstica ya los fármacos relativamente ineficaces, pero también a un conocimiento insuficiente de los fármacos eficaces y su uso apropiado en la práctica clínica.
- Las recomendaciones para la farmacoterapia basadas en la evidencia para el dolor neuropático son esencial. En los últimos 10 años, se han propuesto algunas recomendaciones para la farmacoterapia del dolor neuropático o condiciones específicas de dolor neuropático, como neuropatías diabéticas dolorosas y neuralgia postherpética. Han surgido

²⁰ Finnerup N, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin R, Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. Lancet Neurol. 2015 February; 14(2): 162–173.

nuevas terapias farmacológicas y ensayos clínicos de alta calidad. Los ensayos clínicos previamente ocultos e inéditos pueden ahora ser identificados en la web (clinicaltrials.gov, sitios web de la industria farmacéutica), lo que, junto con el análisis del sesgo de publicación, puede limitar el riesgo de sesgo en la información de los datos.

- Las recomendaciones de Guías anteriores a veces llegaron a conclusiones discrepantes debido a las inconsistencias en los métodos utilizados para evaluar la calidad de la evidencia. Con el fin de abordar estas inconsistencias, se introdujo el Grado de Recomendaciones de Evaluación, Desarrollo y Evaluación (GRADE) en 2000 y ha recibido una amplia aceptación internacional
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE-2014),²¹ en su GPC "Dolor neuropático - manejo farmacológico - El manejo farmacológico del dolor neuropático en adultos en contextos no especializados, se establece las siguientes recomendaciones:
En todo el dolor neuropático (excepto la neuralgia del trigémino)
 - Ofrecer como una opción amitriptilina, duloxetina, gabapentina o pregabalina como tratamiento inicial para el dolor neuropático (excepto la neuralgia del trigémino).
 - Si el tratamiento inicial no es efectivo o no es tolerado, se debe ofrecer uno de los 3 fármacos restantes considerándose cambiar de nuevo si el segundo y tercer fármacos probados no son eficaces o no son tolerados.
 - Considerar tramadol solo si se necesita terapia aguda de rescate.
 - Considere la crema de capsaicina para las personas con dolor neuropático localizado que deseen evitar, o que no puedan tolerar, los tratamientos orales.
- El Real Colegio de médicos generales australianos (2013) sobre el tratamiento del dolor neuropático establece las siguientes recomendaciones²²

| Drug therapy | Diabetic polyneuropathy | Postherpetic neuralgia | Trigeminal neuralgia | Chronic regional pain syndrome [#] |
|----------------------|---|---|---------------------------------|---|
| First line | Duloxetine Gabapentin Pregabalin TCAs Venlafaxine | Tricyclic antidepressants (TCAs) Gabapentin Pregabalin 5% lignocaine patch | Carbamazepine Oxycarbazepine | Oral prednisone Bisphosphonates Gabapentin Opioids NSAIDs |
| Second or third line | Tramadol Opioids* | Opioids Tramadol | Baclofen Lamotrigine | Topical capsaicin IV lignocaine |
| Others | | | | Anti-'TNF' antibodies Calcitonin |

* Third line therapy because of the risks associated with long-term use (tolerance, addiction, misuse)
CRPS does not fit the current IASP criteria for neuropathic pain. Current evidence suggests that the pathophysiology is multifactorial (neurogenic inflammation, central and peripheral neuroplasticity)

²¹ National Institute for Health and Care Excellence, 2013. Neuropathic pain – pharmacological management -The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. This guideline updates and replaces NICE clinical guideline 96 -Issued: November 2013 -Updated: December 2014

²² The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP). Neuropathic pain A management update. Reprinted from Australian Family Physician Vol. 42, No. 1/2, January/February 2013.



Las recomendaciones de la GPC canadienses "Diagnóstico y manejo del síndrome de fibromialgia" (2012)²³ sobre el tratamiento farmacológico se muestran en el siguiente cuadro²⁴

| Treatment | Cost | Details | Evidence Level | Adverse Effects | Clinical Pearls |
|---|---|---|--|--|--|
| Pharmacological therapies | | Therapies best chosen based on predominant symptoms and initiated in low doses with slow dose escalation | 5, Consensus | | Prescribing patients a drug regimen that helps improve symptoms prior to initiating nonpharmacological therapies can help improve adherence |
| Tricyclic compounds ^{40,41} | | Amitriptyline, 10-70 mg once daily before bedtime Cyclobenzaprine, 5-20 mg once daily before bedtime | 1A | Dry mouth, weight gain, constipation, "groggy" or drugged feeling | When effective, can improve a wide range of symptoms including pain, sleep, bowel, and bladder symptoms Taking several hours prior to bedtime improves adverse effect profile |
| Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors ⁴⁰ | Duloxetine is generic; milnacipran is not | Duloxetine, 30-120 mg/d Milnacipran, 100-200 mg/d | 1A | Nausea, palpitations, headache, fatigue, tachycardia, hypertension | Warning patients about transient nausea, taking with food, and slowly increasing dose can increase tolerability Milnacipran might be slightly more noradrenergic than duloxetine and thus potentially more helpful for fatigue and memory problems but also more likely to cause hypertension |
| Gabapentinoids ⁴² | Gabapentin is generic, pregabalin not | Gabapentin, 800-2400 mg/d in divided doses Pregabalin, up to 600 mg/d in divided doses | 1A | Sedation, weight gain, dizziness | Giving most or all of the dose at bedtime can increase tolerability |
| γ -Hydroxybutyrate ⁴³ | For treating narcolepsy/cataplexy | 4.5-6.0 g per night in divided doses | 1A | Sedation, respiratory depression, and death | Shown as efficacious but not approved by Food and Drug Administration because of safety concerns |
| Low-dose naltrexone ⁴⁴ | Low | 4.5 mg/d | 2 small single-center randomized trials ^a | | |
| Cannabinoids ⁴⁵ | NA | Nabilone, 0.5 mg orally at bedtime to 1.0 mg twice daily | 1A ^a | Sedation, dizziness, dry mouth | No synthetic cannabinoid has US approval for treatment of pain |
| Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ⁴⁰ | SSRIs that should be used in fibromyalgia are all generic | Fluoxetine, sertraline, paroxetine | 1A | Nausea, sexual dysfunction, weight gain, sleep disturbance | Older, less selective SSRIs may have some efficacy in improving pain, especially at higher doses that have more prominent noradrenergic effects Newer SSRIs (citalopram, escitalopram, desvenlafaxine) are less effective or ineffective as analgesics |
| Nonsteroidal anti-inflammatory drugs | | No evidence of efficacy; can be helpful for comorbid "peripheral pain generators" ^a | 5D | Gastrointestinal, renal, and cardiac adverse effects | Use the lowest dose for the shortest period of time to reduce adverse effects |
| Opioids | | Tramadol with or without acetaminophen, 50-100 mg every 6 h No evidence of efficacy for stronger opioids | 5D | Sedation, addiction, tolerance, opioid-induced hyperalgesia | Increasing evidence suggests that opioids are less effective for treating chronic pain than previously thought and their risk-benefit profile is worse than other classes of analgesics |

^a Evidence rated by author; not rated by Canadian National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel.

Las recomendaciones Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) sobre el tratamiento de fibromialgia 2016 ²⁵ se muestran en el siguiente cuadro.

²³ Fitzcharles M, Ste-Marie P, Goldenberg D, Pereira J, Abbey S. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: Executive summary

²⁴ Clauw D, Fibromyalgia A Clinical Review. JAMA.2014;311(15):1547-1555.

²⁵ Macfarlane G, Kronisch C, Dean L, Atzeni F, Häuser W. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia .Ann Rheum Dis 2017;76:318-328

| Table 3 Recommendations | | | | |
|---|-------------------|-------|----------------------------|----------------|
| Recommendation | Level of evidence | Grade | Strength of recommendation | Agreement (%)* |
| <i>Overarching principles</i> | | | | |
| Optimal management requires prompt diagnosis. Full understanding of fibromyalgia requires comprehensive assessment of pain, function and psychosocial context. It should be recognised as a complex and heterogeneous condition where there is abnormal pain processing and other secondary features. In general, the management of FM should take the form of a graduated approach. | IV | D | | 100 |
| Management of fibromyalgia should aim at improving health-related quality of life balancing benefit and risk of treatment that often requires a multidisciplinary approach with a combination of non-pharmacological and pharmacological treatment modalities tailored according to pain intensity, function, associated features (such as depression), fatigue, sleep disturbance and patient preferences and comorbidities; by shared decision-making with the patient. Initial management should focus on non-pharmacological therapies. | IV | D | | 100 |
| <i>Specific recommendations</i> | | | | |
| <i>Non-pharmacological management</i> | | | | |
| Aerobic and strengthening exercise | Ia | A | Strong for | 100 |
| Cognitive behavioural therapies | Ia | A | Weak for | 100 |
| Multicomponent therapies | Ia | A | Weak for | 93 |
| Defined physical therapies: acupuncture or hydrotherapy | Ia | A | Weak for | 93 |
| Meditative movement therapies (qigong, yoga, tai chi) and mindfulness-based stress reduction | Ia | A | Weak for | 71–73 |
| <i>Pharmacological management</i> | | | | |
| Amitriptyline (at low dose) | Ia | A | Weak for | 100 |
| Duloxetine or milnacipran | Ia | A | Weak for | 100 |
| Tramadol | Ib | A | Weak for | 100 |
| Pregabalin | Ia | A | Weak for | 94 |
| Cyclobenzaprine | Ia | A | Weak for | 75 |

*Percentage of working group scoring at least 7 on 0–10 numerical rating scale assessing agreement.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

- Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

- El NPS MEDICINEWISE un programa fundado por Gobierno Australiano para la evaluación de Tecnologías sanitarias, realizo en el 2013 una actualización de la revisión de pregabalina como un analgésico alternativo adyuvante en el dolor neuropático refractario para la inclusión al sistema de Beneficios Farmacéuticos (PBS). En esta revisión sobre los estudios comparativos de eficacia de Pregabalina con Amitriptilina y gabapentina se estableció lo siguiente:
 - Evidencia limitada compara pregabalina con amitriptilina y gabapentina
 - No se han encontrado ensayos directos adecuados que comparen pregabalina con otros fármacos. Existen comparaciones indirectas de pregabalina con amitriptilina y gabapentina utilizando placebo como comparador común. Sin embargo, las comparaciones indirectas tienen numerosas limitaciones, ya que comparan diferentes poblaciones de pacientes, resultados primarios y escalas de medición del dolor
 - El PBAC señaló que las comparaciones indirectas apoyaban la conclusión de que la pregabalina no era clínicamente inferior que la amitriptilina y gabapentina.
 - Se demostró que la eficacia y la seguridad de la pregabalina y la amitriptilina eran comparables en dos ensayos clínicos cabeza a cabeza en pacientes con neuropatía periférica diabética, pero no se utilizaron para detectar ni la superioridad ni la no inferioridad de la pregabalina frente a la amitriptilina. Un estudio cabeza a cabeza de valoración de la dosis de 36 días en pacientes con neuropatía periférica diabética comparó la pregabalina (300 mg seguido de 600 mg, n = 24), duloxetina (60 mg seguido de 120 mg, n = 23) y amitriptilina Mg seguido de 75 mg, n = 27). Todos los tratamientos mejoraron el dolor subjetivo



comparado con el placebo según lo evaluado por la medida de resultado primaria, el balance del dolor breve y también la medida de resultado secundaria, la escala analógica visual de McGill de forma corta, Diferencia entre tratamientos después de 1 semana de tratamiento.

- Pregabalina parece tener algunas ventajas farmacocinéticas distintas sobre la gabapentina, con mayor biodisponibilidad, absorción más rápida y mayor afinidad de unión. Sin embargo, se necesitan ensayos cabeza a cabeza para proporcionar evidencia que respalde el uso de pregabalina sobre la gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático .
- La Universidad de ciencia y salud de Oregón a través del Proyecto de Revisión de Eficacia de Medicamentos (2011)²⁶, realizó una evaluación con la finalidad de comparar la eficacia y seguridad de medicamentos anticonvulsivos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) y lidocaína en parche; en el tratamiento de pacientes adultos con dolor neuropático. Se realizaron búsquedas en las base de datos de MEDLINE, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, Base de Datos de abstracts de revisiones de Efectos y listas de referencias de estudios incluidos. También se realizaron búsquedas en el sitio web del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para obtener datos adicionales no publicados y en los expedientes de información presentados por 5 fabricantes farmacéuticos. Los resultados fueron los siguientes:
 - La calidad de la evidencia de los estudios comparativos que evaluaron los beneficios de los medicamentos para tratar el dolor neuropático fue de baja a moderada.
 - Neuropatía diabética y neuralgia Postherpética
Basándose en estudios pequeños de moderada evidencia que compararon directamente los fármacos gabapentina, pregabalina y lamotrigina con los antidepresivos tricíclicos no soportan una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta definida como una reducción del 50% o más del dolor basal analizado individualmente o en combinación (Riesgo relativo 1.0 IC 95% 0.84 a 1.18
 - Con baja fuerza de evidencia se indica que los parches de lidocaína al 5% no fueron estadísticamente diferentes que Pregabalina oral en la reducción del dolor en el 50% en corto término (Riesgo relativo 1.21 IC 95% 0.88 a 1.67)
 - Usando comparación indirectas ajustadas duloxetina, pregabalina y gabapentina fueron superiores a lacosamida y lamotrigina con evidencia de moderada calidad. Pregabalina fue superior a topiramato con baja calidad de evidencia. No se encontraron diferencias entre pregabalina, duloxetina y gabapentina o comparaciones de parches de lidocaína al 5% y amitriptilina o gabapentina.
 - En pacientes con dolor neuropático relacionado con el cáncer que estaban tomando opioides, no hubo diferencias en el alivio del dolor con gabapentina en dosis bajas en comparación con dosis bajas de imipramina.
 - La monoterapia con cualquiera de las dos drogas fue insuficiente para aliviar el dolor.

A continuación se presenta un resumen de las comparaciones directas e indirectas realizadas

Comparaciones directas (estudios cabeza cabeza)

²⁶ Drug Effectiveness Review Project .Drug Class Review Neuropathic Pain. Oregon Health & Science University .Final Update 1 Report June 2011



- En 10 publicaciones y un estudio no publicado se identificaron:
 - 4 ensayos que compararon gabapentina con amitriptilina o nortriptilina,
 - 2 ensayos que compararon la pregabalina con la amitriptilina,
 - 1 ensayo que comparó Venlafaxina con carbamazepina,
 - 1 ensayo que comparó el parche de lidocaína al 5% con la pregabalina oral y
 - 1 ensayo comparó duloxetina con pregabalina.Nueve de los 10 estudios fueron calificados de moderada calidad y 1 de mala calidad, en parte debido al abandono y pérdidas en el seguimiento. La mayoría de los ensayos se realizaron fuera de los Estados Unidos generalmente con pacientes diabéticos adultos, aunque 2 ensayos fueron de pacientes con neuralgia postherpética. Un estudio con una muestra mixta de neuralgia diabética / postherpética. Cuatro estudios emplearon un diseño cruzado en lugar que un diseño en paralelo, 4 fueron estudios abiertos.
- En el análisis de las comparaciones directas se observó lo siguiente
 - Ningún estudio de gabapentina , pregabalina , o lamotrigina demostró la superioridad individual sobre los antidepresivos tricíclicos amitriptilina y nortriptilina.
 - Cuando los 7 estudios se agruparon en un metaanálisis, no se observó diferencias estadísticamente significativas en la mejora del 50% del dolor o más entre amitriptilina / nortriptilina y pregabalina, gabapentina y lamotrigina (riesgo relativo: 1,00; IC del 95%: 0,84 a 1,18 ; $I^2 = 13,3\%$). Es posible que la diferencia no significativa fuera influenciado por la alta deserción en 2 ensayos, diferencias iniciales en la distribución de género, las puntuaciones de dolor basal en 1 ensayo, y la falta de cegamiento en 2 ensayos.
 - En un estudio de 2 semanas con pacientes con neuropatía diabética dolorosa se observó que Venlafaxina fue superior a la carbamazepina en la reducción de la intensidad del dolor en una escala Likert de 11 puntos en un análisis por protocolo ($p = 0,001$). Aunque las dosis de ambos fármacos fueron más bajas que las utilizadas clínicamente para otras indicaciones, la dosis de venlafaxina de 25 mg dos veces al día estuvo relativamente más cerca de la dosis aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos que la dosis diaria de 100 mg de carbamazepina (37,5-75 mg venlafaxina 2 a 3 veces al día para el trastorno depresivo mayor en comparación con 200-400 mg de carbamazepina dos veces al día para la neuralgia del trigémino). Es posible que esta diferencia puede haber influido en los resultados.
 - En un estudio de etiqueta abierta que evaluó Lidocaína al 5% en parches medicados no fue mejor que pregabalina oral en la reducción del 50% del dolor desde el basal (riesgo relativo: 1,21; IC del 95%, 0,88 a 1,67). Si bien los beneficios de parche de lidocaína fueron mayores en los pacientes que tenían neuralgia post-herpética, en lugar de la neuropatía diabética, ninguno de los grupos alcanzó una mejoría estadísticamente significativa. Además, se encontró una revisión sistemática de calidad aceptable de lidocaína parche al 5% en neuropatía diabética periférica en el que se realizó un análisis en red para comparar el parche de lidocaína con amitriptilina , gabapentina y pregabalina .⁵³
 - No se encontraron diferencias significativas en el cambio de dolor desde el inicio entre el parche de lidocaína y pregabalina (tamaño del efecto, 1,43; IC del 95%, -2,96 a la 5,83), gabapentina (tamaño del efecto, -0.31; IC del 95%, -7.05 a la 6.43) Y amitriptilina (tamaño del efecto, 3,48; IC del 95%, -0,77 a 7,74). Sin embargo, hay preocupaciones sobre el uso del análisis de red de

variables continuas en lugar de dicotómicas, donde los recuentos reales son conocidos.

- En un estudio de 12 semanas se observó que duloxetina y pregabalina presentaron un impacto similar en la reducción del dolor de pacientes con alivio del dolor inadecuado en 900 mg de gabapentina al día utilizando una escala Likert de 11 puntos. Sin embargo, los investigadores clasificaron este estudio como de mala calidad, en parte porque el 43% de los pacientes con duloxetina se retiraron del estudio comparado con el 28% de los pacientes con pregabalina y el 22% de los pacientes que tomaron la combinación de duloxetina y gabapentina.
- Un estudio de 12 semanas con pacientes con alivio del dolor inadecuado con 900 mg de gabapentina, se observó que duloxetina y pregabalina presentaron un impacto similar en la reducción del dolor mediante la escala Likert de 11 puntos. Sin embargo, el estudio fue clasificado de mala calidad, en parte porque el 43% de los pacientes con duloxetina se retiraron del estudio comparado con el 28% de los pacientes con pregabalina y el 22% de los pacientes que tomaron la combinación de duloxetina y gabapentina.

En la siguiente tabla se muestran un resumen de las características de los estudios de comparación directa incluidos así como los resultados

Table 4. Summary of head-to-head trials with the outcome of $\geq 50\%$ reduction in pain

| Author, Year | N | Study design | Duration of trial | Outcome | Quality rating |
|--|-----|--------------|-------------------|------------------------|----------------|
| Gabapentin vs. amitriptyline or nortriptyline | | | | | |
| Gilron, 2009 | 47 | Crossover | 18 weeks | RR 0.86 (0.65 to 1.11) | Fair |
| Dalocchio, 2000 | 25 | Parallel | 12 weeks | RR 1.13 (0.76 to 1.68) | Fair |
| Morello, 1999 | 25 | Crossover | 13 weeks | RR 0.79 (0.45 to 1.38) | Fair |
| Chandra, 2006 | 76 | Parallel | 9 weeks | RR 0.78 (0.32 to 1.87) | Fair |
| Gabapentin Pooled | 173 | | | RR 0.90 (0.74 to 1.10) | |
| Pregabalin vs. amitriptyline | | | | | |
| Pfizer 1008-040, 2007 | 175 | Parallel | 10 weeks | RR 0.89 (0.63 to 1.25) | Fair |
| Bansal, 2009 | 75 | Crossover | 14 weeks | RR 1.35 (0.88 to 2.07) | Fair |
| Pregabalin Pooled | 250 | | | RR 1.07 (0.71 to 1.62) | |
| Lamotrigine vs. amitriptyline | | | | | |
| Jose, 2007 | 75 | Crossover | 14 weeks | RR 1.39 (0.87 to 2.23) | Fair |
| All Trials Pooled | 498 | | | RR 1.00 (0.84 to 1.18) | |

Abbreviation: RR, relative risk.

Comparaciones indirectas ajustadas

- Un metanálisis de comparación indirecta mostró que gabapentina, pregabalina y lamotrigina fueron inferiores a los antidepresivos tricíclicos (riesgo relativo, 0,54; IC del 95%: 0,30 a 0,80; riesgo relativo: 0,39; IC del 95%: 0,18 a 0,88; riesgo relativo, 0,30; IC del 95%, 0,10 a 0,88, respectivamente). La eficacia de un fármaco contra placebo se utiliza para calcular su efectividad frente a otro fármaco activo durante el metanálisis indirecto ajustado, por lo tanto las diferencias en la tasa de respuesta a placebo son muy importantes. Se han sugerido que existen factores que pueden influir en la magnitud de esta respuesta en ensayos de dolor neuropático que incluyen: año de publicación no ajustado, duración del ensayo clínico, puntuaciones de dolor basal, y tasa de reclutamiento de pacientes al estudio. En esta revisión los investigadores sostienen que los estudios raramente informaron sobre la tasa de reclutamiento

de pacientes, pero que evaluaron los otros factores para determinar si estos son relevantes en el conjunto de datos. Esto puede indicar que las comparaciones indirectas pueden no ser exactas.

- Se realizaron comparaciones indirectas ajustadas en las que el resultado primario para la comparación fue la reducción de las puntuaciones basales de dolor en $\geq 50\%$ que incluyeron: 6 estudios de gabapentina controlados con placebo, 15 estudios de pregabalina, 3 estudios de duloxetina, 1 estudio de venlafaxina, 4 estudios de lacosamida, 2 estudios de oxcarbazepina, y 2 estudios que representan 4 ensayos de topiramato. En estas comparaciones indirectas se observó que Duloxetina, pregabalina y gabapentina fueron superiores a lamotrigina y lacosamida.

En la siguiente tabla se muestran las comparaciones indirectas realizadas así como los resultados

Table 5. Indirect comparison of pain measured as $\geq 50\%$ pain reduction

| Drug | Total N | Relative risk (95% confidence interval) |
|------------------------------|---------|---|
| <i>Compared with placebo</i> | | |
| Duloxetine | 681 | 1.86 (1.52 to 2.28) |
| Pregabalin | 3636 | 1.92 (1.53 to 2.40) |
| Gabapentin | 852 | 2.23 (1.75 to 2.85) |
| Lamotrigine | 875 | 1.11 (0.84 to 1.47) |
| Oxcarbazepine | 493 | 1.51 (0.91 to 2.50) |
| Lacosamide | 808 | 1.22 (0.89 to 1.67) |
| <i>Indirect comparison</i> | | |
| Duloxetine vs. pregabalin | | 0.97 (0.72 to 1.31) |
| Duloxetine vs. gabapentin | | 0.83 (0.61 to 1.15) |
| Duloxetine vs. lamotrigine | | 1.68 (1.19 to 2.36) |
| Duloxetine vs. lacosamide | | 1.52 (1.05 to 2.21) |
| Duloxetine vs. oxcarbazepine | | 1.23 (0.71 to 2.13) |
| Pregabalin vs. lamotrigine | | 1.73 (1.21 to 2.0) |
| Pregabalin vs. lacosamide | | 1.57 (1.06 to 2.31) |
| Pregabalin vs. oxcarbazepine | | 1.27 (0.73 to 2.22) |
| Gabapentin vs. pregabalin | | 1.09 (0.78 to 1.55) |
| Gabapentin vs. lamotrigine | | 2.01 (1.39 to 2.91) |
| Gabapentin vs. lacosamide | | 1.82 (1.22 to 2.72) |
| Gabapentin vs. oxcarbazepine | | 1.48 (0.84 to 2.60) |
| Lamotrigine vs. lacosamide | | 0.91 (0.60 to 1.38) |
| Oxcarbazepine vs. lacosamide | | 1.23 (0.68 to 1.23) |

- Se realizaron otras comparaciones indirectas utilizando otras medidas de resultados de la eficacia de uso frecuente en el dolor neuropático, tales como la escala Likert de 11 puntos, la escala analógica visual de 0-100 y la forma corta de 0-45 del Cuestionario de Dolor de McGill (SF-MPQ). El promedio de la diferencia indica que un medicamento reduce las puntuaciones de dolor desde el basal más que placebo. La diferencia de la diferencia indica que un fármaco reduce las puntuaciones de dolor del basal, mejor que otro fármaco, después de que las reducciones debidas al placebo han sido tomadas en cuenta.). A continuación se muestran las comparaciones indirectas usando diferentes escalas. En el análisis indirecto se observó lo siguiente:
 - Duloxetina fue superior a lamotrigina y lacosamida mediante la escala de 11 puntos.



- Pregabalina fue, superior a lamotrigina utilizando el Cuestionario de Dolor de McGill. Pregabalina también fue superior a la lacosamida en la escala de 11 puntos y la escala analógica visual 0-100.
- Gabapentina fue, superior a lamotrigina tanto en la escala de 11 puntos y en el Cuestionario de Dolor de McGill. Además, gabapentina fue superior a la lacosamida en la escala Likert de 11 puntos.
- Ninguna otra comparación fue significativa usando estas escalas.

En la siguiente tabla se muestran las comparaciones indirectas realizadas así como los resultados

Table 6. Significant indirect comparisons of pain reduction on 3 different scales

| Drug | Mean difference (95% confidence interval) | Indirect comparison | Difference of difference (95% confidence interval) |
|---|--|----------------------------|---|
| 11-point Likert Scale | | | |
| Duloxetine | -1.11 (-1.42 to -0.82) | Duloxetine vs. lacosamide | -0.62 (-0.97 to -0.27) |
| Pregabalin | -1.00 (-1.22 to -0.69) | Duloxetine vs. lamotrigine | -0.63 (-1.21 to -0.05) |
| Gabapentin | -1.31 (-1.80 to -0.81) | Pregabalin vs. lacosamide | -0.50 (-0.83 to -0.18) |
| Lacosamide | -0.49 (-0.69 to -0.30) | Gabapentin vs. lacosamide | -0.81 (-1.35 to -0.28) |
| Lamotrigine | -0.48 (-0.98 to 0.02) | Gabapentin vs. lamotrigine | -0.83 (-1.53 to -0.12) |
| 0-100 Visual Analogue Scale | | | |
| Pregabalin | -10.82 (-13.90 to -7.73) | Pregabalin vs. lacosamide | -4.65 (-9.25 to -0.04) |
| Gabapentin | -11.72 (-20.26 to -3.18) | Pregabalin vs. topiramate | -7.19 (-12.03 to -2.35) |
| Lacosamide | -6.17 (-9.58 to -2.75) | | |
| Oxcarbazepine | -10.02 (-16.02 to -4.01) | | |
| Topiramate | -3.63 (-7.35 to 0.10) | | |
| 0-45 Short Form of McGill Pain Questionnaire | | | |
| Pregabalin | -3.94 (-5.36 to -2.52) | Pregabalin vs. lamotrigine | -3.68 (-5.53 to -1.84) |
| Gabapentin | -4.73 (-6.64 to -2.83) | Gabapentin vs. lamotrigine | -4.48 (-6.72 to -2.24) |
| Lamotrigine | -0.26 (-1.43 to 0.92) | | |

- Revisiones Sistemáticas y metaanálisis

Dolor Neuropático

- Finnerup N and et al, (2015)²⁷ realizaron una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados y aleatorios de todos los tratamientos farmacológicos para el dolor neuropático publicados y no publicados desde 1966. Sobre la base de esta revisión sistemática y el metanálisis, se revisaron las recomendaciones del Grupo de Interés Especial sobre Dolor Neuropático (NeuPSIG) de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor Sistémico y tópico del dolor neuropático. Se utilizó la metodología GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. La medida de respuesta primaria fue el número necesario a tratar (NNT) y el número necesario para dañar (NNH). El NNT fue calculado como el número de pacientes que necesitaban ser tratados para lograr la reducción del 50% de la intensidad del dolor (o 30% de reducción del dolor o al menos un alivio moderado del dolor) y el NNH fue calculado como el número de pacientes que necesitaban ser tratados para que un paciente abandonara debido a efectos adversos. Los IC del 95% para NNT y NNH se calcularon como los valores recíprocos de la diferencia absoluta de riesgo de los IC del 95% de la aproximación

²⁷ Finnerup N, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 162-73



normal. La Diferencia en la intensidad del dolor fue un resultado secundario. Se registraron eventos adversos graves y comunes (> 10% de incidencia). Los resultados fueron los siguientes:

- Se incluyeron 229 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión.
 - En los estudios incluidos los medicamentos investigados fueron: antidepresivos tricíclicos, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (SSNRI), otros antidepresivos, pregabalina, gabapentina, gabapentina de liberación prolongada, gabapentina enacarbil, otros antiepilépticos, tramadol, opiáceos, cannabinoides, lidocaína al 5% en parche, capsaicina en parche y crema de alta concentración, Toxina botulinum A, antagonistas de NMDA, mexiletina, diversos tratamientos tópicos, nuevos fármacos sistémicos y terapias combinadas.
 - De los 229 estudios 127 (55%) se realizaron en pacientes con polineuropatía dolorosa diabética o post-herpética
 - El NNT y el NNH fueron calculados en 176 estudios (77%). La puntuación media fue de 4.1 (SD 0.87, rango 2-5). Fue más bajo para estudios más antiguos de antidepresivos tricíclicos y capsaicina (3-4) y mayores para estudios más recientes de pregabalina, gabapentina, inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, opioides y parches de alta concentración de capsaicina (> 4).
 - En general, no hubo evidencia de diferencias en la eficacia de la mayoría de los fármacos en los distintos trastornos del dolor neuropático apéndice). Algunos estudios duraron más de 12 semanas, la mayor duración fue de 24 semanas.
 - Los resultados de los ensayos fueron generalmente modestos en particular en los NNT combinados. Los NNT para cada uno de los grupos farmacológicos con mayor fuerza de recomendación fueron los siguientes
 - Para los antidepresivo tricíclicos (TCAs) los estudios evaluaron amitriptilina (25-150 mg/día) presentaron una calidad de evidencia moderada. No hubo evidencia de un efecto dosis-respuesta. El NNT para 15 estudios con TCAs de fue de 3.6 (95% IC 3.0-4.4) y NNH fue de 13.4 (9.3-24.4).
 - Los estudios con inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina presentaron una calidad de evidencia alta. El NNT combinado fue de 6.4 (5.2-8.4) y NNH de 11.8 (9.5-15.2)
 - En los estudios aleatorios controlados con placebo de pregabalina (150-600 mg / día) la calidad de la evidencia fue alta. Se observó un gradiente de dosis respuesta (mayor respuesta con 600 mg diarios que con 300 mg diarios, no se muestran los datos). El NNT combinado fue de 7.7 (95% IC 6.5-9.4) y NNH fue de 13.9 (11.6-17.4).
 - Se identificaron 14 ensayos controlados aleatorios de gabapentina (900-3600 mg/día,) El NNT fue de 6.3 (95% IC 5.0-8.3). La seguridad fue buena (NNH 25.6, 15.3-78.6
 - Con base en la metodología GRADE, la calidad final de la evidencia fue de moderada a alta para todos los tratamientos a excepción de los parches de lidocaína.
 - La tolerabilidad y seguridad, así como los valores y preferencias fueron más altos para los medicamentos tópicos;
 - El costo fue menor para los antidepresivos tricíclicos y tramadol.
- Estos hallazgos permitieron a los investigadores realizar las siguientes recomendaciones y propuestas

- Recomendación tratamiento de primera línea en el dolor neuropático para los antidepresivos tricíclicos, Inhibidores de la receptación de serotonina-noradrenalina, pregabalina y gabapentina.
- Una débil recomendación de uso como segunda línea para parches de lidocaína, parches de alta concentración de capsaicina y tramadol;
- Una débil recomendación de uso y propuesta como tercera línea para los opioides fuertes y la toxina botulínica A. Agentes tópicos y la toxina botulínica A se recomienda sólo para el dolor neuropático periférico
- En general, no había evidencia de la eficacia de determinados fármacos en trastornos específicos. Por lo tanto, estas recomendaciones se aplican al dolor neuropático en general.

A continuación se muestran los resultados de NNT y NNH individuales y combinados para los estudios controlados con placebo junto con otros estudios, la calidad de la evidencia, y las diferencias de riesgo calculadas mediante el método de efecto fijo y efectos aleatorios.

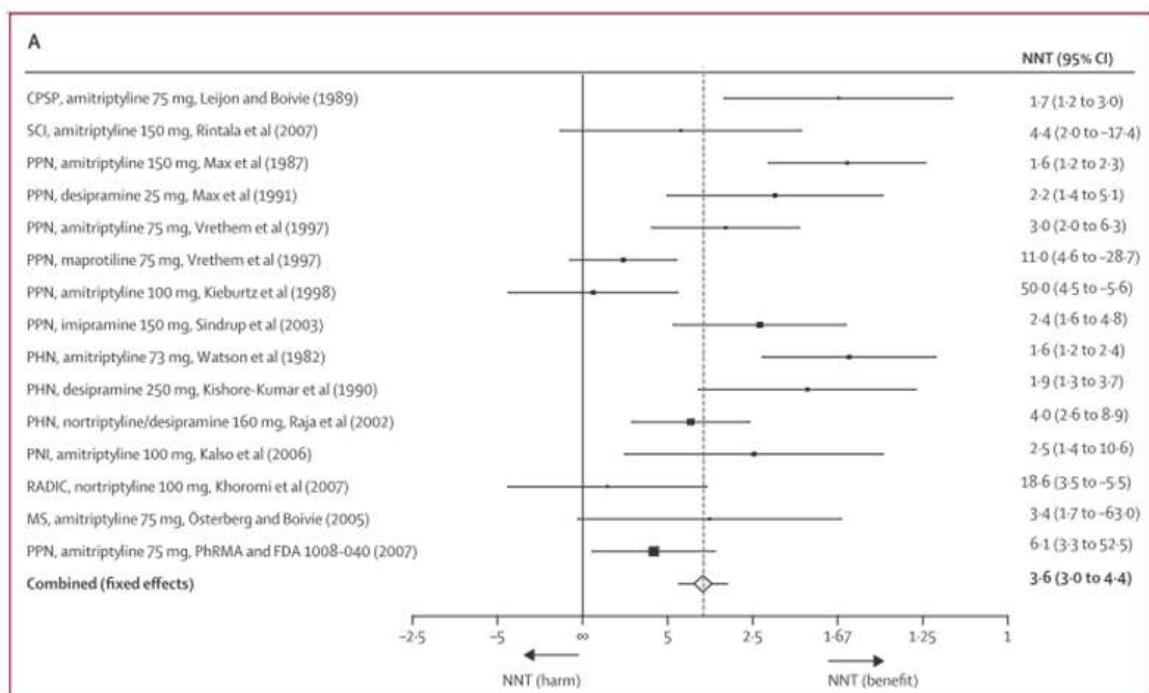


Figure 2 (A): Forest plot of data for tricyclic antidepressants included in the meta-analysis

NNTs with 95% CI are shown for each trial and for the overall estimate (fixed effects, Mantel-Haenszel) for first-line drugs. The size of the square represents the Mantel-Haenszel weight that the study exerts in the meta-analysis. The solid line indicates the NNT of infinity, corresponding to an absolute risk difference of zero (no effect). A positive NNT indicates benefit of the drug over placebo and a negative NNT indicates that pain intensity is higher during drug treatment than during placebo treatment (harm). The dotted line represents the overall estimate. CPSP=central post-stroke pain. SCI=spinal cord injury pain. PPN=painful polyneuropathy, PHN=post-herpetic neuralgia. PNI=peripheral nerve injury. RADIC=painful radiculopathy. MS=multiple sclerosis.

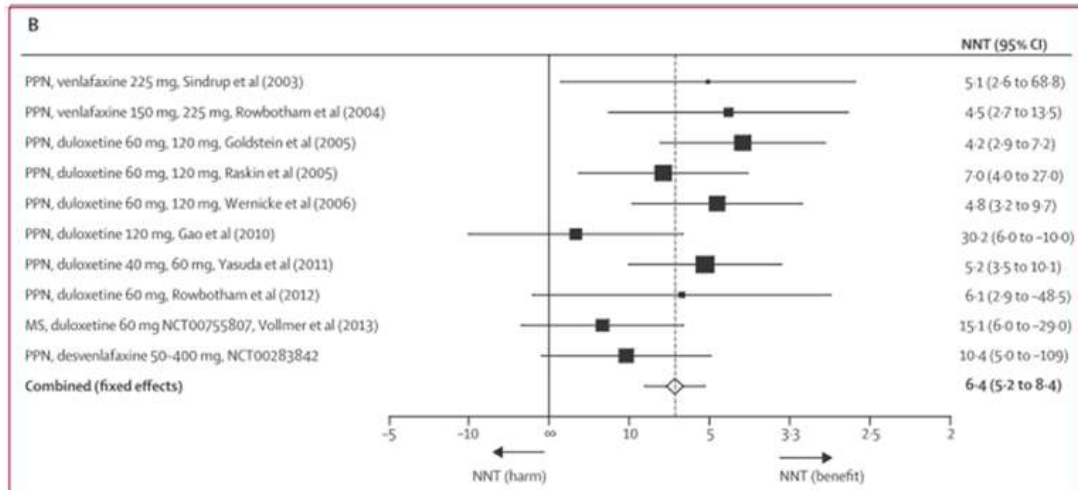


Figure 2 (B): Forest plot of data for serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors included in the meta-analysis
 PPN=painful polyneuropathy, MS= multiple sclerosis. NNTs with 95% CI are shown for each trial and for the overall estimate (fixed effects, Mantel-Haenszel) for first-line drugs. The size of the square represents the Mantel-Haenszel weight that the study exerts in the meta-analysis. The solid line indicates the NNT of infinity, corresponding to an absolute risk difference of zero (no effect). A positive NNT indicates benefit of the drug over placebo and a negative NNT indicates that pain intensity is higher during drug treatment than during placebo treatment (harm). The dotted line represents the overall estimate.

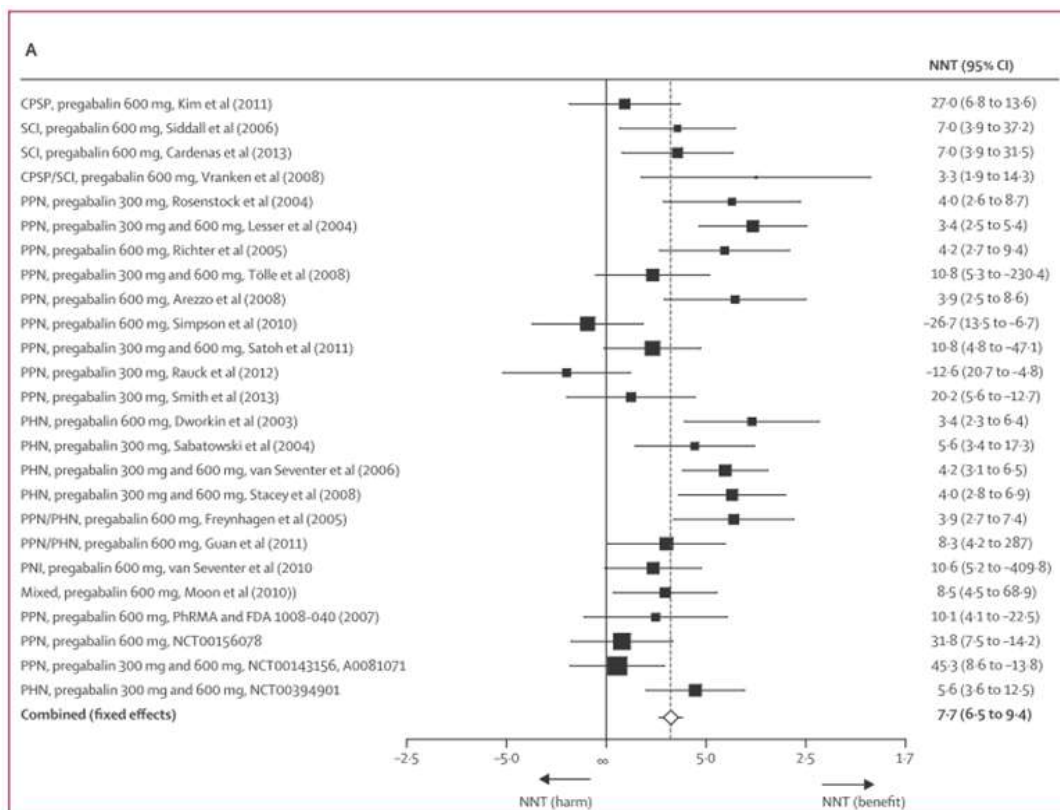


Figure 3(A): Forest plot of data for pregabalin included in the meta-analysis
 NNTs with 95% CI are shown for each trial and for the overall estimate (fixed effects, Mantel-Haenszel) for first-line drugs. The size of the square represents the Mantel-Haenszel weight that the study exerts in the meta-analysis. The solid line indicates the NNT of infinity, corresponding to an absolute risk difference of zero (no effect). A positive NNT indicates benefit of the drug over placebo and a negative NNT indicates that pain intensity is higher during drug treatment than during placebo treatment (harm). The dotted line represents the overall estimate. References for the studies are provided in the appendix. NNT=numbered to treat. CPSP=central post-stroke pain. SCI=spinal cord injury pain. PPN=painful polyneuropathy. PHN=post-herpetic neuralgia. PNI=peripheral nerve injury.

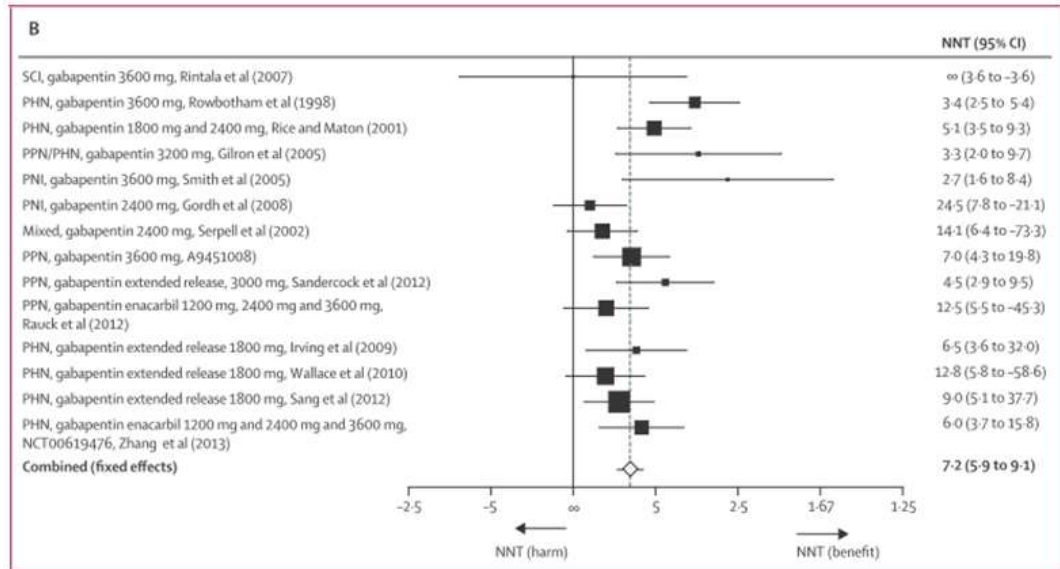


Figure 3(B): Forest plot of data for gabapentin including extended release and enacarb

NNTs with 95% CI are shown for each trial and for the overall estimate (fixed effects, Mantel-Haenszel) for first-line drugs. The size of the square represents the Mantel-Haenszel weight that the study exerts in the meta-analysis. The solid line indicates the NNT of infinity, corresponding to an absolute risk difference of zero (no effect). A positive NNT indicates benefit of the drug over placebo and a negative NNT indicates that pain intensity is higher during drug treatment than during placebo treatment (harm). The dotted line represents the overall estimate. References for the studies are provided in the appendix. NNT=number needed to treat. CPSP=central post-stroke pain. SCI=spinal cord injury pain. PPN=painful polyneuropathy. PHN=post-herpetic neuralgia. PNI=peripheral nerve injury.

En la siguiente tabla se muestra las medidas resumen de los metaanálisis para cada uno de los grupos farmacológicos y fármacos.

| | Risk difference: | | | | |
|------------|---|--|--|--|--|
| | Fixed effects (Mantel-Haenszel, Greenland-Robins) | | Random effects (DerSimonian-Laird) | | |
| | Pooled risk difference | Chi ² (test risk difference differs from 0) | Pooled risk difference | Chi ² (test risk difference differs from 0) | I ² (inconsistency) |
| TCA's | 0.280443 (95% CI = 0.226957 to 0.33393) | 105.608497 (df = 1) P < 0.0001 | 0.330102 (95% CI = 0.222779 to 0.437425) | 36.341781 (df = 1) P < 0.0001 | I ² (inconsistency) = 76.1% (95% CI = 58% to 84.3%) |
| SNRIs | 0.156581 (95% CI = 0.119299 to 0.193863) | 67.76144 (df = 1) P < 0.0001 | 0.155214 (95% CI = 0.110025 to 0.200403) | 45.319469 (df = 1) P < 0.0001 | 30.5% (95% CI = 0% to 66%) |
| Pregabalin | 0.129648 (95% CI = 0.106474 to 0.152822) | 120.232589 (df = 1) P < 0.0001 | 0.141856 (95% CI = 0.100874 to 0.182837) | 46.026479 (df = 1) P < 0.0001 | 68.4% (95% CI = 49.4% to 78.2%) |
| Gabapentin | 0.139628 (95% CI = 0.110342 to 0.168915) | 87.317048 (df = 1) P < 0.0001 | 0.146874 (95% CI = 0.102041 to 0.191707) | 41.228245 (df = 1) P < 0.0001 | 55.5% (95% CI = 2.1% to 74.2%) |

- Cochrane 2013²⁸ realizó una Revisión Sistemática con el objetivo de proporcionar una visión general de la eficacia analgésica relativa de los fármacos antiepilépticos que se han comparado con el placebo en tratamiento de dolor neuropático y fibromialgia, además para informar sobre los eventos adversos asociados con su uso. Se incluyeron las revisiones publicadas en la base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas hasta agosto de 2013 (edición 7). Se extrajeron información de cada revisión sobre medidas de eficacia y daño, y detalles metodológicos sobre el número de participantes, la duración de los

²⁸ Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice ASC, Lunn MPT, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013,



estudios y los métodos de imputación utilizados, a fin de juzgar posibles sesgos en los datos disponibles. Se analizaron los datos de eficacia de cada condición dolorosa en tres niveles de acuerdo con el resultado y la ausencia de fuentes conocidas de sesgo. El primer nivel se ajustó a los mejores estándares actuales: al menos 50% de reducción de la intensidad del dolor sobre el estado basal (o su equivalente), sin el uso de la última observación (LOCF) para los abandonos, un análisis intención de tratar (ITT) Grupo de estudios paralelos con al menos 200 participantes de ocho semanas o más. El segundo nivel utilizó datos de al menos 200 participantes en los que no se cumplieron una o más de las condiciones anteriores. El tercer nivel de evidencia se relacionaba con datos de menos de 200 participantes, o con varios problemas metodológicos importantes que limitaban la interpretación. Los principales resultados fueron los siguientes:

- Ningún estudio reportó resultados de nivel superior.
- En el caso de la gabapentina y la pregabalina sólo se encontró evidencia razonablemente buena de segundo nivel de eficacia en neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia postherpética. Además, para pregabalina, encontramos evidencia de eficacia en el dolor neuropático central y fibromialgia. Las estimaciones puntuales de los números necesarios para tratar un efecto beneficioso adicional (NNT) se encontraban en el rango de 4 a 10 para el resultado importante de reducción de la intensidad del dolor sobre la línea basal de 50% o más.
- En el caso de otros fármacos antiepilépticos, no existía evidencia (clonazepam, fenitoína), tan pequeña evidencia de que no se puede hacer juicio razonable sobre la eficacia (ácido valproico), evidencia de baja calidad susceptible de estar sujeta a una serie de sesgos que sobreestimaban la eficacia (carbamazepina) (Lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato). Lacosamide registró una superioridad estadística trivial sobre el placebo que no era fiable para concluir que tenía alguna eficacia en la que hubiera un posible sesgo sustancial. Cualquier beneficio del tratamiento vino con un alto riesgo de eventos adversos y de retirada debido a eventos adversos, pero los eventos adversos graves no se incrementaron significativamente, excepto con la oxcarbazepina.

Conclusiones de los autores

- La evidencia de ensayos clínicos apoyó el uso de sólo gabapentina y pregabalina en algunas condiciones de dolor neuropático (neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética y dolor neuropático central) y fibromialgia.
- Sólo una minoría de personas logró un alivio del dolor aceptablemente bueno con cualquiera de los fármacos, pero se sabe que la calidad de vida y la función mejoraron notablemente con el resultado de al menos un 50% de reducción de la intensidad del dolor.
- Para otros fármacos antiepilépticos no había evidencia o evidencia insuficiente o evidencia de baja calidad; Esto incluye a carbamazepina.
- La evidencia de la práctica clínica es que algunos pacientes pueden obtener buenos resultados con fármacos antiepilépticos distintos a la gabapentina o la pregabalina.

No obstante, no hay ninguna duda de que se prevean preguntas pragmáticas acerca de qué pacientes deben tener qué medicamentos y en qué medida deben utilizarse los fármacos. Hay una investigación sobre la eficacia clínica para proporcionar evidencia sobre las estrategias en lugar de las intervenciones, para producir los mejores resultados en general en una



población, en el menor tiempo y al menor costo para los proveedores de atención médica.

- Parsons (B) et al. (2016)²⁹ con la finalidad de evaluar la eficacia de pregabalina en pacientes con neuropatía diabética dolorosa de moderada a severa, realizaron un metaanálisis de 11 estudios actuales post hoc controlados con placebo que fueron diseñados para evaluar la eficacia de pregabalina en pacientes con neuropatía diabética periférica (pDPN). Los estudios se llevaron a cabo entre marzo de 1998 y marzo de 2009 en Asia, Australia, Canadá, Europa, América Latina, Oriente Medio, Sudáfrica y Estados Unidos. Los pacientes recibieron pregabalina en dosis flexible o fija (75, 150, 300 ó 600 mg / día) o placebo durante 5 a 13 semanas. Los resultados para los pacientes que recibieron 75 mg / día no se presentan ya que esta dosis se considera no terapéutica en pDPN. La medida de eficacia primaria fue la puntuación media del dolor en la observación final (Numeric Rating Scale [NRS] 0-10). Las medidas de eficacia secundarias incluyeron el cambio en las puntuaciones de interferencia de sueño relacionadas con el dolor (PSRI) desde la línea basal hasta la observación final, usando una NRS de 11 puntos (0= No interfiere con el sueño y 10 = el dolor Interfiere por completo con el sueño). Cada estudio también incluyó evaluación en la escala de impresión global por el paciente (1 = mejoría y 7 = peor. Los resultados fueron los siguientes:
 - Al inicio del estudio, 1816 pacientes presentaban niveles moderados de dolor (placebo n = 627 pregabalina n = 1189) y 1119 pacientes tenían niveles severos de dolor (placebo, n = 399, pregabalina, n = 720).
 - Los niveles medios de dolor basal fueron aproximadamente 5,6 y 8,0 en las cohortes de dolor moderado y severo, respectivamente. El perfil basal de la alteración del sueño fue similar al perfil de dolor, con mayores puntuaciones de alteración del sueño reportadas en la cohorte de dolor severo en comparación con la cohorte de dolor moderado como se puede observar en el siguiente cuadro

| | Baseline pain* | | | | | |
|--------------------------|----------------|------------------------|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------|
| | Moderate | | Severe | | Moderate and severe combined | |
| | Placebo | Pregabalin (all doses) | Placebo | Pregabalin (all doses) | Placebo | Pregabalin (all doses) |
| Pain score | | | | | | |
| n | 627 | 1189 | 399 | 720 | 1026 | 1909 |
| Mean ±SD | 5.5 ± 0.8 | 5.6 ± 0.8 | 8.0 ± 0.8 | 8.0 ± 0.8 | 6.4 ± 1.5 | 6.5 ± 1.5 |
| Median | 5.4 | 5.6 | 7.9 | 7.9 | 6.3 | 6.4 |
| Sleep interference score | | | | | | |
| n | 624 | 1188 | 398 | 719 | 1022 | 1907 |
| Mean ± SD | 4.2 ± 2.1 | 4.3 ± 2.1 | 6.5 ± 2.5 | 6.8 ± 2.3 | 5.1 ± 2.5 | 5.2 ± 2.5 |

*Based on an 11-point numeric rating scale, where 0 = no pain and 10 = worst possible pain; scores of ≥ 4 to < 7 were classified as moderate and ≥ 7 to ≤ 10 were classified as severe.

†Based on an 11-point numeric rating scale, where 0 = pain does not interfere with sleep and 10 = pain completely interferes with sleep

Patients with mild baseline pain (0 to < 4) and patients with missing baseline pain scores are excluded

²⁹Parsons B, Li Ch. The efficacy of pregabalin in patients with moderate and severe pain due to diabetic peripheral neuropathy. Current Medical Research and Opinion.2016

- Resultados para la medida de eficacia primaria
 - En el grupo compuesto por pacientes con neuropatía diabética moderada + neuropatía diabética severa todas las dosis de pregabalina redujeron significativamente las puntuaciones de dolor desde el basal hasta la observación final en comparación con el placebo.
 - En los grupos de dolor moderado y dolor severo, el tratamiento con pregabalina (300 mg / día, 600 mg / día y dosis flexible) redujo significativamente las puntuaciones medias de dolor en comparación con el placebo, mientras que 150 mg / día de pregabalina no difirió significativamente del placebo. Estos resultados se muestran en la siguiente tabla

Table 3. Change in mean pain scores from baseline to endpoint (LOCF).

| Treatment group | n | Versus placebo | |
|----------------------------|------|-------------------------|---------|
| | | LS (SE) mean difference | p value |
| Pregabalin 150 mg | | | |
| All patients | 171 | -0.41 (0.20) | 0.0424 |
| Moderate only | 115 | -0.42 (0.24) | 0.0845 |
| Severe only | 56 | -0.32 (0.33) | 0.3262 |
| Pregabalin 300 mg | | | |
| All patients | 548 | -0.66 (0.13) | <0.0001 |
| Moderate only | 361 | -0.55 (0.15) | 0.0003 |
| Severe only | 187 | -0.94 (0.20) | <0.0001 |
| Pregabalin 600 mg | | | |
| All patients | 681 | -0.97 (0.11) | <0.0001 |
| Moderate only | 406 | -0.69 (0.14) | <0.0001 |
| Severe only | 275 | -1.48 (0.18) | <0.0001 |
| Pregabalin flexible | | | |
| All patients | 497 | -0.54 (0.16) | 0.0007 |
| Moderate only | 299 | -0.52 (0.19) | 0.0064 |
| Severe only | 198 | -0.71 (0.22) | 0.0010 |
| All pregabalin | | | |
| All patients | 1897 | -0.73 (0.09) | <0.0001 |
| Moderate only | 1181 | -0.59 (0.11) | <0.0001 |
| Severe only | 716 | -1.04 (0.14) | <0.0001 |

LOCF; last observation carried forward; LS, least squares; SE, standard error.

Pain scores range from 0 = no pain to 10 = worst possible pain.

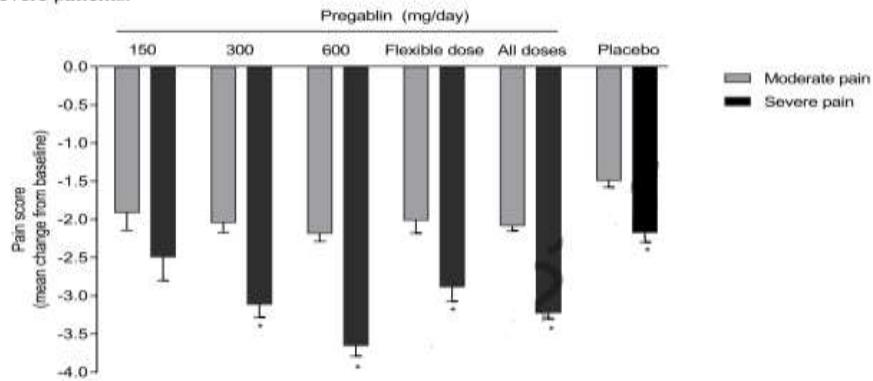
Moderate pain = baseline pain score ≥ 4 to < 7 and severe pain = baseline pain score ≥ 7 to ≤ 10 .

Model includes treatment, study, baseline pain severity category and an interaction term between treatment and baseline pain severity category as the categorical covariates.

Patients with mild baseline pain (0 to < 4) and patients with missing baseline pain scores are excluded.

- La amplitud en la reducción del dolor parecía estar asociada con la gravedad del dolor que presentaron los pacientes al inicio del estudio, se observó mayor reducción del dolor en pacientes con niveles severos de dolor en comparación con los pacientes con niveles moderados de dolor como se muestra en la siguiente figura.

Figure 1. Change in mean pain score from baseline to endpoint: comparison of moderate versus severe patients.



* $p < 0.0001$

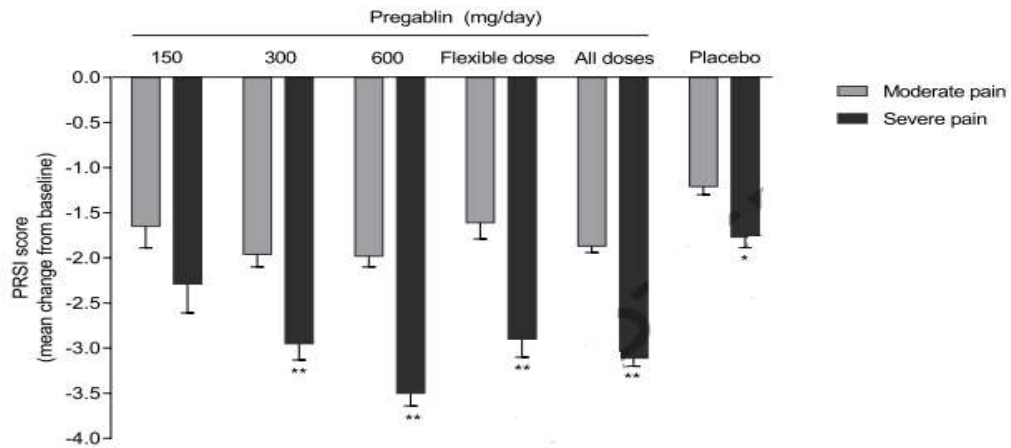
- Resultados con respecto a la variable secundaria
 - Pregabalina se asoció con mejoras significativas en comparación con el placebo en la puntuación media de PRSI en la observación final, en todos los pacientes (con dolor severo y moderado) en todas las dosis.
 - En las cohortes de dolor moderado como dolor severo, el tratamiento con pregabalina (300 mg/día, 600 mg/día y dosis flexible) mejoraron significativamente las puntuaciones PRSI en la observación final en comparación con el placebo, mientras que la pregabalina 150 mg / día no difirió significativamente del placebo como se observa en la siguiente tabla

| Treatment group | n | Versus placebo | |
|----------------------------|------|-------------------------|---------|
| | | LS (SE) mean difference | p value |
| Pregabalin 150 mg | | | |
| All patients | 171 | -0.50 (0.20) | 0.0119 |
| Moderate only | 115 | -0.44 (0.26) | 0.0848 |
| Severe only | 56 | -0.51 (0.34) | 0.1369 |
| Pregabalin 300 mg | | | |
| All patients | 547 | -0.83 (0.12) | <0.0001 |
| Moderate only | 360 | -0.75 (0.16) | <0.0001 |
| Severe only | 187 | -1.18 (0.21) | <0.0001 |
| Pregabalin 600 mg | | | |
| All patients | 681 | -1.08 (0.11) | <0.0001 |
| Moderate only | 406 | -0.77 (0.15) | <0.0001 |
| Severe only | 275 | -1.73 (0.18) | <0.0001 |
| Pregabalin flexible | | | |
| All patients | 497 | -0.60 (0.15) | 0.0001 |
| Moderate only | 299 | -0.40 (0.20) | 0.0447 |
| Severe only | 198 | -1.13 (0.23) | <0.0001 |
| All pregabalin | | | |
| All patients | 1896 | -0.84 (0.08) | <0.0001 |
| Moderate only | 1180 | -0.66 (0.12) | <0.0001 |

LOCF; last observation carried forward; LS, least squares; SE, standard error. PRSI scores range from 0 to 10, with higher scores indicating greater impairment. Moderate pain = baseline pain score ≥ 4 to < 7 and severe pain = baseline pain score ≥ 7 to ≤ 10 . Model includes treatment, study, baseline pain severity category and an interaction term between treatment and baseline pain severity category as the categorical covariates. Patients with mild baseline pain (0 to < 4) and patients with missing baseline pain scores are excluded.

Significativamente mayor mejoría en PRSI se produjo en pacientes con neuropatía grave en comparación con los pacientes con neuropatía moderada como se observa en la siguiente figura.

Figure 2. Change in mean PRSI score from baseline to endpoint: comparison of moderate versus severe patients.



* $p = 0.0002$, ** $p < 0.0001$

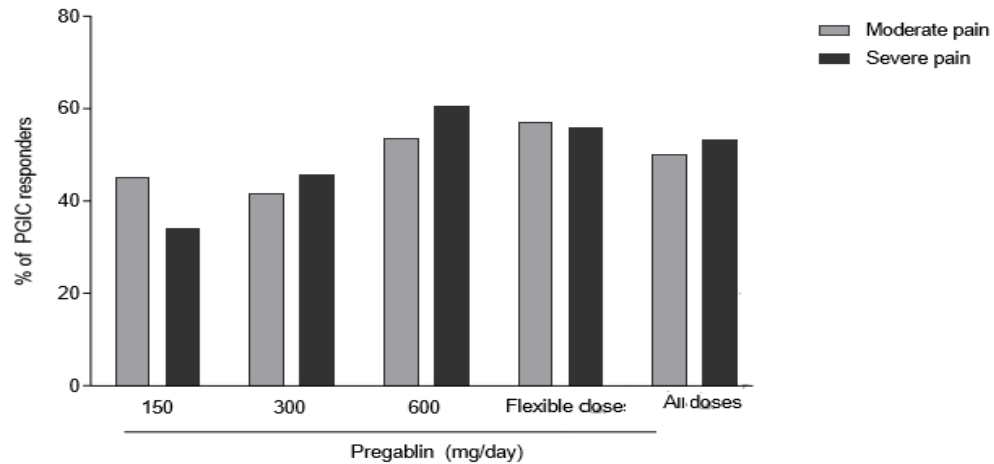
Tanto en el grupo de dolor moderado como en el grupo de dolor intenso, el porcentaje de pacientes caracterizados como respondedores PGIC en la observación final fue significativamente mayor para los pacientes tratados con pregabalina (300 mg / día, 600 mg / día y dosis flexible) que los tratados con placebo.

| Versus Placebo | | | | | |
|--|------------------------------|---------------------------|------|-----------|---------|
| Pregabalin dose (mg/day) / severity of baseline pain | Pregabalin responders, n (%) | Placebo responders, n (%) | OR | 95% CI | P value |
| 150 / moderate | 51 / 113 (45.1) | 219 / 580 (37.8) | 1.64 | 1.05–2.58 | 0.031 |
| 150 / severe | 19 / 56 (33.9) | 116 / 369 (31.4) | 1.47 | 0.79–2.75 | 0.227 |
| 300 / moderate | 137 / 330 (41.5) | 219 / 580 (37.8) | 1.41 | 1.04–1.91 | 0.025 |
| 300 / severe | 74 / 162 (45.7) | 116 / 369 (31.4) | 2.13 | 1.42–3.19 | <0.001 |
| 600 / moderate | 193 / 360 (53.6) | 219 / 580 (37.8) | 1.93 | 1.46–2.56 | <0.001 |
| 600 / severe | 146 / 241 (60.6) | 116 / 369 (31.4) | 3.71 | 2.61–5.28 | <0.001 |
| Flexible / moderate | 156 / 273 (57.1) | 219 / 580 (37.8) | 1.49 | 1.04–2.14 | 0.031 |
| Flexible / severe | 99 / 177 (55.9) | 116 / 369 (31.4) | 2.15 | 1.41–3.27 | <0.001 |
| All doses / moderate | 537 / 1076 (49.9) | 219 / 580 (37.8) | 1.63 | 1.32–2.02 | <0.001 |
| All doses / severe | 338 / 636 (53.1) | 116 / 369 (31.4) | 2.56 | 1.94–3.38 | <0.001 |

OR = odds ratio; CI = confidence interval. PGIC responders were patients who were much improved [score of 2 on a scale from 1–7] or very much improved [score of 1] Moderate pain = baseline pain score ≥ 4 to <7 and severe pain = baseline pain score ≥ 7 to ≤ 10 . Logistic regression model used with terms for treatment, study, baseline severity category (either moderate or severe) and interaction terms of treatment and baseline pain severity category as the categorical covariates. Patients with mild baseline pain (0 to <4) and/or patients with missing baseline pain scores and/or missing PGIC scores are excluded.

No hubo diferencias significativas entre los pacientes con dolor severo en comparación con los pacientes con dolor moderado

Figure 3. Analysis of PGIC responder status at endpoint: moderate versus severe patients.



En la observación final, más pacientes cambiaron de dolor severo a leve con tratamiento con pregabalina (todas las dosis, 300 mg / día, 600 mg / día y dosis flexible). El porcentaje de pacientes que cambiaron de dolor severo a dolor leve fue de 40.5 % para los que se les administró pregabalina (todas las dosis) y 22.0% para los que recibieron placebo.

Fibromialgia

- Cochrane (2013)³⁰ realizó una Revisión Sistemática con la finalidad de evaluar los beneficios y los daños de los anticonvulsivos para el tratamiento de los síntomas de FM. Se realizaron búsquedas en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL) (número 8, 2013), MEDLINE (1966 a agosto de 2013), PsycINFO (1966 a agosto de 2013), SCOPUS (1980 a agosto de 2013) y las listas de referencias de artículos revisados de los estudios publicados y la página www.clinicaltrials.gov (hasta agosto de 2013) para ensayos no publicados. Se incluyeron ensayos que evaluaron anticonvulsivos comparados con placebo u otro fármaco activo en cualquier dosis, administrados por cualquier vía. Se permitieron co-intervenciones, tales como terapia física u otras drogas diferentes de las que se evaluaron en el ensayo. Se consideraron los siguientes anticonvulsivos utilizados en la terapia de dolor para esta revisión (Attal 2010): carbamazepina, clonazepam, felbamato, gabapentina, hidantoína, levetiracetam, lacosamida, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramato, ácido valproico y vigabatrina. Las medidas de resultados principales fueron: 1. Reporte por el paciente de la reducción del 50% o más dolor: 2. Mejora percibida por el paciente (Impresión Global de Cambio del Paciente [PGIC]), 3 Fatiga informada por el paciente, 4. Problemas de sueño informado por los pacientes, 5. Seguridad: eventos adversos graves. 6. Tolerabilidad: retiros debidos a acontecimientos adversos; evento adverso específico: mareos. Los resultados fueron los siguientes:
 - No se encontraron comparaciones cabeza a cabeza de anticonvulsivos o anticonvulsivantes con otros fármacos utilizados para el tratamiento con FM.

³⁰ Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013,



- Se incluyeron ocho estudios: cinco con pregabalina y un estudio con cada uno de los anticonvulsivos: gabapentina, lacosamida y levetiracetam.
- Un total de 2480 pacientes fueron incluidas en los grupos de anticonvulsivos y 1099 personas en los grupos de placebo.
- La mediana de tiempo de la terapia de los estudios fue de 13 semanas.
- La cantidad y la calidad de la evidencia fueron insuficientes para extraer conclusiones definidas sobre la eficacia y seguridad de gabapentina, lacosamida y levetiracetam en FM.
- Todos los estudios de pregabalina tenían un bajo riesgo de sesgo.
- Los resultados de principales medidas de respuesta al tratamiento fueron
 - Reducción del 50% o más del dolor: fue más frecuente con el uso de pregabalina que con placebo (RR 1,59 [IC 95%: 1,33 - 1,90]; NNT 12 [IC 95% 9-21]).
 - Mejora percibida por el paciente (Impresión Global de Cambio del Paciente (PGIC)): el número de personas que reportaron sentirse mucho o muy mejor fue mayor con pregabalina que con placebo (RR 1,38[IC del 95%: 1,23 -1,55]; NNT 9 [IC 95%: 7- 15]).
 - Fatiga: pregabalina no redujo sustancialmente la fatiga (SMD -0.17 [IC95%: -0.25 a -0.09]; 2.7% de mejoría absoluta en una escala de 1 a 50) en comparación con el placebo.
 - Problemas de sueño: pregabalina mostró un pequeño beneficio sobre el placebo en la reducción de los problemas de sueño (diferencia de medias estandarizada -0,35; IC del 95%: -0,43 a -0,27).
 - Tolerabilidad: la tasa de abandono debido a eventos adversos fue mayor con el uso de pregabalina que con el uso de placebo (RR 1,68 [IC95%: 1,36-2,07], NNH 13 [IC 95%: 9-23]).
 - No se encontraron diferencias significativas en los eventos adversos graves entre pregabalina y placebo (RR1.03 [IC 95%: 0,71-1,49]). Los mareos se notificaron como un efecto adverso más frecuente con el uso de pregabalina que con el uso de placebo (RR 3,77; IC 95%: 3,06 - 4,63; NNH 4; IC del 95%: 3 - 5).

En la siguiente tabla se muestran los resultados de algunas principales medidas de resultados reportadas para gabapentina en comparación con pregabalina

| | Pregabalina 95% CI | Gabapentina 95% CI |
|--|--|--|
| 50% pain reduction | RR1.59 (1.33 -1.90) | RR 1.60 (1.01, 2.53) |
| Patient Global Impression of Change of 'much' or 'very much' improved | RR1.38 (1.23 to1.55) | |
| Health-related quality of life | Std. Mean Difference -0.17 (-0.26 to -0.09) | Std. Mean Difference -0.66 (-1.03, -0.29) |
| Disability | Std. Mean Difference 0.01(-0.11 to 0.09) p value = 0.82) | Std. Mean Difference -0.94 (-1.32, -0.56] |
| Sleep problems (0-100 scale) Higher scores indicate more sleep problems | Std. Mean Difference 0.35 (0.43 - 0.27) | Std. Mean Difference -0.71 (-1.08,-0.34) |

Los investigadores establecieron las siguientes conclusiones

- El anticonvulsivo, pregabalina demostró un pequeño beneficio sobre placebo en la reducción del dolor y los problemas del sueño.
- Se demostró que el uso de pregabalina no reduce sustancialmente la fatiga en comparación con el placebo.



- Las tasas de abandono del estudio debido a eventos adversos fueron mayores con el uso de pregabalina en comparación con el placebo.
 - El mareo fue un acontecimiento adverso particularmente frecuente con el uso de pregabalina.
 - En el momento de redactar esta revisión, la pregabalina es el único fármaco anticonvulsivo aprobado para tratar la FM en los Estados Unidos y en otros 25 países no europeos. Sin embargo, la pregabalina no ha sido aprobada para el tratamiento de la FM en Europa.
 - La cantidad y la calidad de la evidencia fueron insuficientes para extraer conclusiones definidas sobre la eficacia y seguridad de la gabapentina, lacosamida y levetiracetam en FM.
 - Las principales orientaciones de investigación anticonvulsivos en FM: Un re-análisis de los datos utilizando la observación de referencia y el análisis de respuesta donde la interrupción se clasifica como falta de respuesta permitiría determinar la verdadera eficacia de la pregabalina en FM. Estos análisis deben ser realizados por un equipo de investigación no afiliado a los fabricantes de pregabalina.
 - Futuros estudios con anticonvulsivos en FM:
Pregabalina proporciona un beneficio sustancial junto con efectos secundarios leves o nulos sólo para una minoría de participantes. Los ensayos clínicos de efectividad con anticonvulsivos son necesarios para conocer la proporción de participantes con una respuesta moderada o sustancial, con eventos adversos tolerables y con la voluntad de continuar con la terapia.
Es necesario determinar la importancia de pregabalina en comparación con las terapias establecidas, como el ejercicio aeróbico, la amitriptilina y las terapias cognitivo-conductuales, en el manejo de la FM.
Los estudios clínicos en FM deben realizarse con muestras de pacientes representativas de la práctica clínica.
Las estrategias de evaluación de los eventos adversos en los estudios controlados aleatorios deberían ser estandarizadas por las agencias reguladoras, así como los efectos potenciales de las co-intervenciones sobre los resultados.
La definición de subgrupos (por ejemplo, FM con y sin trastorno de ansiedad general) y el desarrollo de terapias más adaptadas son tareas principales de la investigación futura.
- Nüesch and et al (2014)³¹ realizaron una revisión sistemática con Metanálisis en red (Network metaanalysis) de ensayos aleatorios en pacientes con FM para evaluar los efectos de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas recomendadas en las Guías de FM. Las medidas de respuesta primaria fueron dolor y calidad de vida. Los resultados fueron los siguientes
 - Fueron incluidos 102 ensayos en 14 982 pacientes y ocho estudios con intervenciones activas (antidepresivos tricíclicos, Inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación serotonina noradrenalina (IRSN), el análogo del ácido gamma-amino butírico pregabalina, ejercicio aeróbico, balneoterapia, Terapia cognitivo-conductual (CBT) y Terapia multicomponente.
 - La mayoría de los ensayos fueron pequeños y debido a la calidad metodológica, introdujeron heterogeneidad e inconsistencia en el metaanálisis en red.

³¹ Nüesch E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:955–962

- Cuando se restringió a ensayos grandes con ≥ 100 pacientes por grupo, la heterogeneidad fue baja y los beneficios para los SNRI y Pregabalina en comparación con placebo fueron estadísticamente significativo, pero pequeño y no clínicamente relevante.
- Para las intervenciones no farmacológicas sólo un gran ensayo de CBT estuvo disponible.
- En ensayos de tamaño medio con ≥ 50 pacientes por grupo, la terapia multicomponente mostró beneficios moderados con respecto a placebo, seguido por Ejercicio y CBT.

Los investigadores establecieron las siguientes conclusiones

- Los Beneficios de los tratamientos farmacológicos en FM son de relevancia clínica cuestionable y la evidencia de los beneficios de las intervenciones no farmacológicas es limitada.
- Una combinación de pregabalina o IRSN como intervenciones farmacológicas y terapia multicomponentes, ejercicio aeróbico y la CBT como intervenciones no farmacológicas parece más prometedoras para el manejo de FM

En la siguiente gráfica se muestran la comparaciones realizadas en el Network metaanálisis

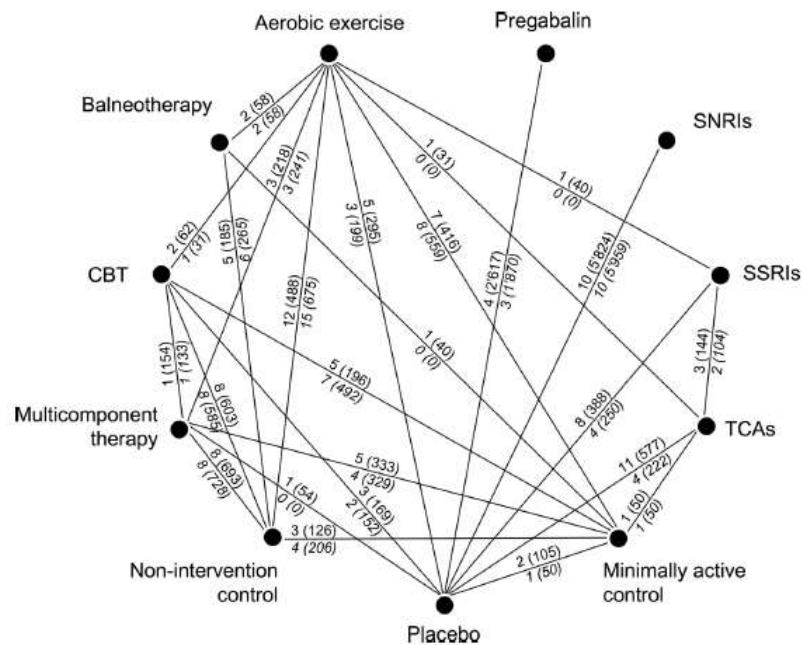


Figure 2 Network of analysed comparisons in the network meta-analyses of the primary outcomes. Numbers denote numbers of trials (number of analysed patients) per comparison for pain (normal type) and quality of life (italics). CBT, cognitive behavioural therapy; SNRIs, serotonin noradrenaline reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

En la siguiente tabla se muestran los resultados estimados como diferencia de media estandarizada de las intervenciones con placebo

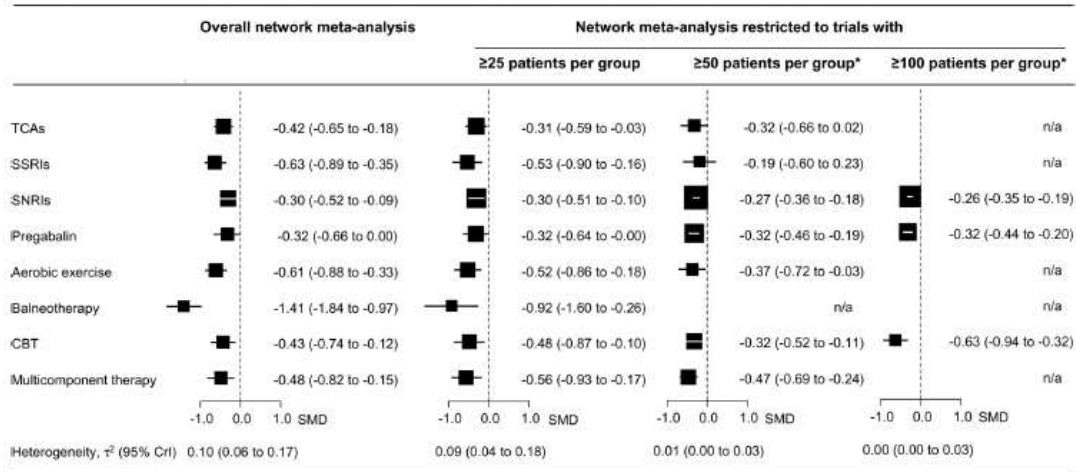


Figure 3 Estimates of standardised mean differences (SMDs) with 95% credibility intervals (95% CrI) in pain for therapeutic interventions compared with placebo from overall network meta-analyses and network meta-analyses restricted to trials with ≥ 25 , ≥ 50 and ≥ 100 patients per group and corresponding between-trial heterogeneity variance estimates τ^2 (95% CrI). Negative SMDs indicate benefit of therapeutic interventions compared with placebo. *Non-intervention control and placebo groups were combined to connect networks after correction for the SMD between non-intervention control and placebo of 0.00. CBT, cognitive behavioural therapy; SNRIs, serotonin noradrenaline reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

- En el estudio realizado por Parsons B and et al. (2016)³² sobre la seguridad de pregabalina en neuropatía diabética se reportó lo siguiente:
 - El 72,3% de los pacientes tratados con pregabalina experimentaron al menos 1 AE de tratamiento emergente en comparación al 58,4% de pacientes que recibieron placebo
 - Los AE más comunes fueron mareos, somnolencia, edema periférico, aumento de peso y cefalea. En la siguiente tabla se muestra los eventos adversos reportados en este estudio

| | Moderate baseline pain | | Severe baseline pain | | All DPN patients | |
|---------------------------|------------------------|-------------|----------------------|-------------|------------------|-------------|
| | Pregabalin | | Pregabalin | | Pregabalin | |
| | Placebo | (all doses) | Placebo | (all doses) | Placebo | (all doses) |
| n (% of patients) | N = 627 | N = 1189 | N = 399 | N = 720 | N = 1026 | N = 1909 |
| Patients with ≥ 1 AE | 374 (59.6) | 867 (72.9) | 225 (56.4) | 514 (71.4) | 599 (58.4) | 1381 (72.3) |
| Common AEs* | | | | | | |
| Dizziness | 35 (5.6) | 292 (24.6) | 20 (5.0) | 133 (18.5) | 55 (5.4) | 425 (22.3) |
| Somnolence | 32 (5.1) | 166 (14.0) | 12 (3.0) | 92 (12.8) | 44 (4.3) | 258 (13.5) |
| Peripheral edema | 32 (5.1) | 111 (9.3) | 31 (7.8) | 77 (10.7) | 63 (6.1) | 188 (9.8) |
| Increased weight | 10 (1.6) | 95 (8.0) | 8 (2.0) | 63 (8.8) | 18 (1.8) | 158 (8.3) |
| Headache | 30 (4.8) | 27 (2.3) | 30 (7.5) | 45 (6.3) | 60 (5.8) | 102 (5.3) |

AE, adverse event; DPN, diabetic peripheral neuropathy. *On the basis of treatment-emergent AEs (all-causality) reported in $\geq 5\%$ of patients. Patients with mild baseline pain (0 to <4) and patients with missing baseline pain scores are excluded.

³² Parsons B, Li Ch L. The efficacy of pregabalin in patients with moderate and severe pain due to diabetic peripheral neuropathy. Current Medical Research and Opinion.2016 Taylor & Francis

- En el estudio realizado por el proyecto de evaluación de medicamento de la Universidad de Oregon³³ en el que se evaluó diferentes medicamentos usados para el tratamiento del dolor neuropático, sobre la seguridad se reportó la siguiente información

- Comparaciones directas

En los estudios con pacientes con Neuropatía diabética dolorosa y neuralgia postherpética en general, el retiro del estudio debido a un evento adverso mostró una amplia variabilidad a través de los estudios. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en sólo 2 comparaciones. En un estudio con parche de lidocaína al 5% en comparación con la pregabalina, el riesgo relativo de retirada por un evento adverso fue 4,39 (IC del 95%: 2,25 a 8,69) veces mayor en el grupo de pregabalina que en el grupo de lidocaína. En un estudio más pequeño (N = 106), lamotrigina presentó una tasa de interrupción más baja que la amitriptilina (riesgo relativo, 0,42; IC del 95%: 0,20 a 0,85). En el siguiente cuadro se muestra un resumen de los retiros debido a eventos adversos

| Study | Drug | Adverse event withdrawals | Drug | Adverse event withdrawals | Relative risk (95% confidence interval) |
|--------------------------|-------------|---------------------------|---------------|---------------------------|---|
| Gilron, 2009 | Gabapentin | 7/54 | Nortriptyline | 2/52 | 3.37 (0.84 to 13.89) |
| Dalocchio, 2000 | Gabapentin | NR | Amitriptyline | NR | |
| Morello, 1999 | Gabapentin | 1/25 | Amitriptyline | 2/25 | 0.50 (0.07 to 3.61) |
| Chandra, 2006 | Gabapentin | NR | Nortriptyline | NR | |
| Pooled | | | | | 1.61 (0.26 to 9.95) |
| Pfizer 1008-040, 2007 | Pregabalin | 11/87 | Amitriptyline | 16/88 | 0.70 (0.35 to 1.39) |
| Bansal, 2009 | Pregabalin | 6/51 | Amitriptyline | 17/51 | 0.35 (0.15 to 0.79) |
| Pooled | | | | | 0.52 (0.27 to 1.00) |
| Jose, 2007 | Lamotrigine | 8/53 | Amitriptyline | 19/53 | 0.42 (0.20 to 0.85) |
| Tricyclics pooled | | | | | 0.61 (0.33 to 1.12) |
| Jia, 2006 | Venlafaxine | 4/66 | Carbamazepine | 2/66 | 2.00 (0.44 to 9.14) |
| Baron, 2009 | Pregabalin | 39/153 | Lidocaine | 9/155 | 4.39 (2.25 to 8.69) |

- Comparaciones indirecta ajustada

Los retiros debidos a eventos adversos fueron mayores en el brazo de tratamiento, independientemente del fármaco, que en el grupo placebo.

No presentaron diferencias significativas en la tasa de retiros debido a los eventos adversos entre los ensayos de duloxetina, pregabalina, gabapentina y lacosamida. Hubo menos retiros debido a eventos adversos entre los pacientes que recibieron gabapentina o lamotrigina en comparación con topiramato u oxcarbazepina. En la siguiente Tabla se obseun resumen de comparaciones indirectas de retiros debido a eventos adversos.

³³ Drug Effectiveness Review Project .Drug Class Review Neuropathic Pain. Oregon Health & Science University .Final Update 1 Report June 2011

**Table 15. Indirect comparisons of withdrawals due to adverse events**

| Drug | Placebo rate | Relative risk (95% confidence interval) |
|-------------------------------|--------------|--|
| Compared with placebo | | |
| Duloxetine | 0.04 | 3.03 (1.82 to 5.03) |
| Pregabalin | 0.06 | 2.42 (1.89 to 3.08) |
| Gabapentin | 0.08 | 1.70 (1.10 to 2.62) |
| Lacosamide | 0.08 | 2.07 (1.24 to 3.47) |
| Lamotrigine | 0.11 | 1.75 (1.21 to 2.53) |
| Oxcarbazepine | 0.08 | 3.90 (2.18 to 6.97) |
| Topiramate | 0.08 | 2.91 (2.13 to 3.97) |
| Indirect comparison | | |
| Duloxetine vs. pregabalin | | 1.25 (0.71 to 2.20) |
| Duloxetine vs. gabapentin | | 1.78 (0.91 to 3.48) |
| Duloxetine vs. lacosamide | | 1.46 (0.71 to 3.02) |
| Duloxetine vs. lamotrigine | | 1.73 (0.92 to 3.24) |
| Pregabalin vs. gabapentin | | 1.42 (0.87 to 2.34) |
| Pregabalin vs. lacosamide | | 1.17 (0.66 to 2.07) |
| Pregabalin vs. lamotrigine | | 1.38 (0.89 to 2.14) |
| Gabapentin vs. lacosamide | | 0.82 (0.42 to 1.61) |
| Gabapentin vs. lamotrigine | | 0.97 (0.55 to 1.71) |
| Lacosamide vs. lamotrigine | | 1.18 (0.63 to 2.23) |
| Duloxetine vs. topiramate | | 1.04 (0.57 to 1.89) |
| Pregabalin vs. topiramate | | 0.83 (0.56 to 1.23) |
| Gabapentin vs. topiramate | | 0.58 (0.34 to 0.99) |
| Lacosamide vs. topiramate | | 0.71 (0.39 to 1.30) |
| Lamotrigine vs. topiramate | | 0.60 (0.37 to 0.97) |
| Duloxetine vs. oxcarbazepine | | 0.77 (0.36 to 1.68) |
| Pregabalin vs. oxcarbazepine | | 0.62 (0.33 to 1.16) |
| Gabapentin vs. oxcarbazepine | | 0.44 (0.21 to 0.90) |
| Lacosamide vs. oxcarbazepine | | 0.53 (0.24 to 1.16) |
| Lamotrigine vs. oxcarbazepine | | 0.45 (0.23 to 0.89) |
| Topiramate vs. oxcarbazepine | | 0.75 (0.39 to 1.44) |

- En la revisión realizada por la base de datos Uptodate³⁴ sobre el tratamiento de dolor crónico no cáncer, se sostiene:
Aunque gabapentina y pregabalina tienen pocas interacciones con los fármacos, ambas pueden producir mareos y sedación dependientes de la dosis que pueden reducirse iniciando la dosificación con dosis más bajas y aumentando con cautela. Se ha informado que Pregabalina puede causar euforia, y se clasifica como una sustancia controlada de la Lista V en los Estados Unidos.
- En la Revisión Sistemática realizada por Cochrane (2013)³⁵ para evaluar los beneficios y efectos adversos de los fármacos anticonvulsivos para el tratamiento de los síntomas de FM, se reportaron los siguientes resultados de los eventos adversos
 - En cinco estudios con 3259 participantes el análisis de los retiros debido a eventos adversos reportó que 449 de 2317 participantes (19,4%) que recibieron Pregabalina abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos en comparación a 104 de 942 participantes (11,0%) que recibieron placebo. La reducción de riesgo fue estadísticamente significativa (RR 1,68; IC del 95%: 1,36 a 2,07, valor de P <0,001). El NNTH para pregabalina en relación a placebo fue 12 (95% IC 9 a 17)

³⁴ Rosenquist E, Aronson M, Crowley M. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain - UpToDate Dec 2016

³⁵ Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013,



- En el análisis sobre abandonos debido a eventos adversos graves de cuatro estudios con 2729 participantes se reportó que 100 de 1921 participantes (5,2%) que recibieron pregabalina y 33 de 808 participantes (4,1%) que recibieron placebo presentaron un evento adverso grave que ocasionó el abandono del tratamiento. El RR de abandono debido a eventos adversos graves no fue estadísticamente significativo (RR 1,03; IC del 95%: 0,71 a 1,49; p = 0.99)
- El análisis sobre los abandonos debido a eventos adversos en un estudio con 150 participantes se reportó que 12 de 75 participantes (16,0%) que recibieron gabapentina abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos en comparación a 7 de 75 participantes (9,3%) que recibieron placebo. El RR de abandono debido a eventos adversos no fue estadísticamente significativo (RR 1,71; IC del 95%: 0,71 a 4,11; p = 0,23).

En la siguiente tabla se muestran los resultados de los eventos adversos reportados para pregabalina y gabapentina

| | Pregabalina 95% CI | Gabapentina 95% CI |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Withdrawal due to adverse events | RR1.68 (1.36 - 2.07) | RR 1.71 (0.71-4.11) |
| Serious adverse event | RR1.03 (0.71to1.49) | |
| Dizziness reported to be an adverse event | RR3.77 (3.06 - 4.63) | RR 2.71 (1.21, 6.07) |

- En la Ficha Técnica de la FDA de cada uno de los medicamentos pregabalina y gabapentina se ha encontrado la siguiente información sobre la seguridad:

| | Gabapentina | Pregabalina |
|-----------------------------|--|--|
| Advertencias y precauciones | <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones medicamentosas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (hipersensibilidad Multiorgan): suspender si no se puede establecer una etiología alternativa • Anafilaxia y angioedema: suspender y evaluar al paciente de inmediato • Impacto de conducción: advertir a los pacientes que no conduzcan hasta que hayan adquirido suficiente experiencia con gabapentina para evaluar si perjudica su capacidad de conducir • Somnolencia / Mareo: puede perjudicar la capacidad del paciente para operar maquinaria compleja <ul style="list-style-type: none"> • Puede aumentar la frecuencia de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos si se suspende bruscamente la terapia • Comportamiento suicida e ideación: vigilar los pensamientos suicidas y el comportamiento • Reacciones adversas neuropsiquiátricas en niños de 3 a 12 años de edad: controlar estos eventos (5.7) | <p>Puede producirse angioedema (por ejemplo, hinchazón de la garganta, cabeza y cuello) y puede estar asociado con un compromiso respiratorio que ponga en peligro la vida y que requiera tratamiento de emergencia. Descontinuar inmediatamente en estos casos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, disnea y sibilancias). Suspender inmediatamente en estos pacientes. • Puede aumentar la frecuencia de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos si se suspende rápidamente. Retirar gradualmente durante un mínimo de 1 semana. • Los fármacos antiepilépticos, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas. • Puede causar edema periférico. Tenga cuidado al coadministrar con los agentes antidiabéticos tiazolidinediona. • puede causar mareos y somnolencia y perjudicar la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria. |
| Reacciones Adversas | <p>Reacciones adversas más comunes (incidencia \geq8% y al menos dos veces Placebo) fueron: Neuralgia postherpética: mareos, somnolencia y edema periférico</p> | <p>Las reacciones adversas más comunes (mayor o igual al 5% y el doble de placebo) son mareos, somnolencia, sequedad de boca, edema, visión borrosa, aumento de peso y pensamiento anormal (principalmente dificultad con la concentración / atención).</p> |



- Las reacciones adversas que más frecuentemente se han reportado en los ensayos clínicos según órganos y sistemas se muestran en los siguientes cuadros

Treatment-emergent adverse reaction incidence in controlled trials in neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia (events in at least 1% of all LYRICA-treated patients and at least numerically more in all LYRICA than in the placebo group)

| Body system Preferred term | 300 mg/d [N=312] % | 600 mg/d [N=154] % | Placebo [N=398] % |
|--|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Body as a whole | | | |
| Infection | 6 | 3 | 4 |
| Headache | 5 | 8 | 5 |
| Pain | 5 | 5 | 4 |
| Accidental injury | 3 | 5 | 2 |
| Flu syndrome | 2 | 1 | 1 |
| Face edema | 1 | 3 | 1 |
| Digestive system | | | |
| Dry mouth | 6 | 15 | 3 |
| Constipation | 5 | 5 | 2 |
| Flatulence | 2 | 3 | 1 |
| Vomiting | 3 | 3 | 1 |
| Metabolic and nutritional disorders | | | |
| Peripheral edema | 16 | 16 | 4 |
| Weight gain | 5 | 7 | 0 |
| Edema | 2 | 6 | 1 |
| Musculoskeletal system | | | |
| Myasthenia | 1 | 1 | 0 |
| Nervous system | | | |
| Dizziness | 31 | 37 | 9 |
| Somnolence | 18 | 25 | 5 |
| Ataxia | 5 | 9 | 1 |
| Abnormal gait | 4 | 8 | 1 |
| Confusion | 3 | 7 | 0 |
| Thinking abnormal | 1 | 6 | 2 |
| Incoordination | 1 | 3 | 0 |
| Amnesia | 1 | 4 | 0 |
| Speech disorder | 1 | 3 | 0 |
| Respiratory system | | | |
| Bronchitis | 1 | 3 | 1 |
| Special senses | | | |
| Blurry vision [†] | 5 | 9 | 3 |
| Diplopia | 2 | 4 | 0 |
| Abnormal vision | 2 | 5 | 0 |
| Eye Disorder | 1 | 2 | 0 |
| Urogenital System | | | |
| Urinary Incontinence | 1 | 2 | 0 |

Adverse Reactions in Pooled Placebo-Controlled Trials in Postherpetic Neuralgia and that were numerically more frequent in the NEURONTIN group than in the placebo group.

| | NEURONTIN N=336 % | Placebo N=227 % |
|--|-------------------------|-----------------------|
| Body as a Whole | | |
| Asthenia | 6 | 5 |
| Infection | 5 | 4 |
| Accidental injury | 3 | 1 |
| Digestive System | | |
| Diarrhea | 6 | 3 |
| Dry mouth | 5 | 1 |
| Constipation | 4 | 2 |
| Nausea | 4 | 3 |
| Vomiting | 3 | 2 |
| Metabolic and Nutritional Disorders | | |
| Peripheral edema | 8 | 2 |
| Weight gain | 2 | 0 |
| Hyperglycemia | 1 | 0 |
| Nervous System | | |
| Dizziness | 28 | 8 |
| Somnolence | 21 | 5 |
| Ataxia | 3 | 0 |
| Abnormal thinking | 3 | 3 |
| Abnormal gait | 2 | 0 |
| Incoordination | 2 | 0 |
| Respiratory System | | |
| Pharyngitis | 1 | 0 |
| Special Senses | | |
| Amblyopia | 3 | 1 |
| Conjunctivitis | 1 | 0 |
| Diplopia | 1 | 0 |
| Otitis media | 1 | 0 |



VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

| GABAPENTINA 300 mg TABLETA | | | | | | | |
|----------------------------|-----------|----------|--------|--|------|--------|--------|
| Estado | Ubicación | Distrito | Codigo | Establecimiento | Tipo | Stock | Precio |
| ● | 06209 | LIMA | 06209 | ESPECIALIZADO CIENCIAS NEUROLOGICA OSCAR TRELLES | I | 57,318 | 0.28 |
| ▲ | 06215 | LIMA | 06215 | HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOME | H | 0 | 0.35 |
| ● | 06208 | LIMA | 06208 | INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL | I | 2,688 | 0.09 |
| ● | 06207 | LIMA | 06207 | NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA | H | 79 | 0.09 |
| ● | 06206 | LIMA | 06206 | NACIONAL DOS DE MAYO | H | 49 | 0.21 |

● Disponible
 ▲ No se encuentra Disponible

Nota:
 C: Centro de Salud, P: Puesto de Salud
 H: Hospital, I: Instituto Especializado
 (*)En el caso de producto utilizados en el tratamiento de las intervenciones sanitarias, estos son entregados de manera gratuita, siguiendo los requisitos establecidos

DIGEMID-Observatorio de Disponibilidad.11.01.2017

| PREGABALINA 75 mg TABLETA | | | | | | | |
|---------------------------|-----------|----------|--------|--|------|-------|--------|
| Estado | Ubicación | Distrito | Codigo | Establecimiento | Tipo | Stock | Precio |
| ▲ | 06209 | LIMA | 06209 | ESPECIALIZADO CIENCIAS NEUROLOGICA OSCAR TRELLES | I | 0 | 1.58 |

● Disponible
 ▲ No se encuentra Disponible

Nota:
 C: Centro de Salud, P: Puesto de Salud
 H: Hospital, I: Instituto Especializado
 (*)En el caso de producto utilizados en el tratamiento de las intervenciones sanitarias, estos son entregados de manera gratuita, siguiendo los requisitos establecidos por cada una de ellas.

DIGEMID-Observatorio de Disponibilidad.11.01.2017

| PREGABALINA 75 mg Tableta - Capsula | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------|--|------------------|-----|
| Tipo Estab. | Fecha de Actualizac. | Producto | Laboratorio | Farmacia/Botica | Precio Unit(S/.) | |
| PÚBLICO | 09/01/2017 09:38:15 a.m. | PREBICTAL 75 mg Cápsula | TECNOFARMA | SERVICIO DE FARMACIA HOSPITAL BAJA COMPLEJIDAD VITARTE | 2.50 | Ver |
| PÚBLICO | 02/12/2016 12:31:18 p.m. | PREBICTAL 75 mg Cápsula | TECNOFARMA | FARMACIA DEL CENTRO MEDICO MUNICIPAL BELEN | 3.50 | Ver |
| PÚBLICO | 19/12/2016 08:41:14 a.m. | LYRICA 75 mg Cápsula | PFIZER | FARMACIA DEL HOSPITAL MUNICIPAL LOS OLIVOS | 5.95 | Ver |

| GABAPENTINA 300 mg Tableta - Capsula | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------|---|------------------|
| Tipo Estab. | Fecha de Actualizac. | Producto | Laboratorio | Farmacia/Botica | Precio Unit(S/.) |
| PÚBLICO | 02/01/2017 04:35:22 p.m. | NEUROPENTIN 300 mg Tableta | AC FARMA | FARMACIA DEL ESTABLECIMIENTO DE SALUD INR | 0.08 |
| PÚBLICO | 09/12/2016 05:53:36 p.m. | GABAPENTINA 300 mg Cápsula | MEDROCK | FARMACIA DEL HOSPITAL DE APOYO REZOLA | 0.08 |
| PÚBLICO | 09/01/2017 09:38:15 a.m. | GABAPENTINA 300 mg Cápsula | VITA PHARMA | SERVICIO DE FARMACIA HOSPITAL BAJA COMPLEJIDAD VITARTE | 0.09 |
| PÚBLICO | 01/01/2017 06:13:01 p.m. | GABAPENTINA 300 mg Tableta | AMERICANOS | SERVICIO DE FARMACIA HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN | 0.09 |
| PÚBLICO | 30/12/2016 09:13:14 p.m. | GABAPENTINA 300 mg Tableta | AMERICANOS | FARMACIA DEL HOSPITAL VICTOR LARCO HERRERA | 0.09 |
| PÚBLICO | 30/12/2016 10:05:42 a.m. | NEUROPENTIN 300 mg Tableta | AC FARMA | FARMACIA HOSPITAL SANTA ROSA | 0.09 |
| PÚBLICO | 16/12/2016 04:33:55 p.m. | NEUROPENTIN 300 mg Tableta | AC FARMA | SERVICIO DE FARMACIA DEL HOSP. NACIONAL HIPOLITO UNANUE | 0.09 |
| PÚBLICO | 15/12/2016 10:41:10 a.m. | GABAPENTINA 300 mg Cápsula | MEDROCK | FARMACIA DE LA UNIDAD EJECUTORA HOSPITAL SAN JUAN DE LURIGANCHO | 0.09 |
| PÚBLICO | 10/01/2017 01:03:41 p.m. | GABAPENTINA 300 mg Tableta | AMERICANOS | FARMACIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS | 0.10 |
| PÚBLICO | 12/12/2016 03:17:56 p.m. | GABAPENTINA 300 mg Cápsula | MEDROCK | FARMACIA DEL HOSPITAL DE EMERGENCIAS JOSE CASIMIRO ULLOA | 0.38 |



- El costo de Pregabalina 75 mg tableta es de S/3.98 nuevos soles y el costo de Gabapentina 300 mg es de S/0.118 nuevos soles. Pregabalina y Gabapentina medicamento incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. De usar Pregabalina en lugar de Gabapentina el gasto por el costo de medicamento se incrementaría en S/11 104.76 nuevos soles por paciente por año como se muestran en la siguiente tabla

| Medicamento a evaluar /alternativas | Dosis (mg)/día | Costo/Unidad S/. | N° tableta/día | Costo/Dosis diaria S/. | Costo tiempo de tratamiento (1 año) | Diferencia de costo en relación a alternativa |
|-------------------------------------|----------------|------------------|----------------|------------------------|-------------------------------------|---|
| Pregabalina 75 mg tabletas | 600 | 3.98 | 8 | 31.84 | 11621.6 | |
| Gabapentina 300 mg tabletas | 3600 | 0.118 | 12 | 1.416 | 516.84 | 11104.76 |

- Este incremento en el costo del medicamento por el número de pacientes sería de gran impacto económico para el sistema de salud de nuestro país

IX. Estatus Regulatorio

- Agencias Reguladora de Medicamentos de países de Alta Vigilancia Sanitaria.
 - Agencias Reguladora de Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration FDA)³⁶
Entre las indicaciones aprobadas para pregabalina se incluyen: el manejo del dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica, neuralgia postherpética, fibromialgia y dolor neuropático asociado con daño de la médula espinal
 - Agencias Reguladora de Medicamentos de Canadá (Health Canada)³⁷
Está indicado para el tratamiento del dolor neuropático asociado con: Neuropatía periférica diabética y Neuralgia postherpética
 - Agencias Reguladora de Medicamentos de España (Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios [AEMPS])³⁸
Está aprobado para el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.

Según Cochrane (2013)³⁹ se establece Pregabalin ha sido aprobado por el Food and Administración de Medicamentos (FDA) y por la Agencia Japonesa de medicamentos y Dispositivos Médicos, pero no por la Agencia Europea de medicamentos (EMA). La FDA declaró que los patrocinadores de Pregabalin habían

³⁶ Food and Drug Administration.FDA. Pregabalina. Ficha Técnica del Producto. Revised: 12/2016

³⁷ Health Canada. ACT Pregabalin. Date of Revision: January 30, 2015

³⁸ Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS).Pregabalina. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.Julio 2009

³⁹ Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013,



proporcionado evidencia adecuada de los beneficios para apoyar la indicación para el manejo de FM. La EMA negó los efectos clínicamente relevantes para Pregabalina en pacientes europeos. El perfil de efectos adversos se consideró que superan los beneficios, dada la falta de pruebas sólidas de eficacia.

- Lista Modelo de Medicamentos Esenciales Vigente

Pregabalina no encuentra incluido en la Lista Modelo de Medicamentos esenciales para adultos y niños de la OMS 2015^{40,41}

X. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Pregabalina 75mg tableta para el tratamiento de neuropatía diabética, neuralgia post herpética y fibromialgia, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME, por contar con alternativas de similar eficacia.

⁴⁰ WHO Model Lists of Essential Medicines. 19Ed. Geneva: WHO; [Actualizado abril 2015; citado 15 de diciembre 2015]. Disponible: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf

⁴¹ WHO Model Lists of Essential Medicines for children's. 5ta [Internet]. Geneva: WHO; [Actualizado abril 2015; citado 11 de agosto del 2016]. Disponible: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc2015_8-May-15.pdf