



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

DIRECCIÓN EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
Area de Uso Racional de Medicamentos

INFORME TÉCNICO N° 27 - 2005:
Gabapentina en dolor neuropático

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado: Gabapentina 300 mg tabletas
Institución: DISA Lima III (Hospital Cayetano Heredia)
Alternativas del PNME 2002: No consigna en la solicitud
Condicion(es) clínica(s): Dolor neuropático
Número de casos estimados: 600 casos
Cantidad solicitada: 10000 tabletas*

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2002: Carbamazepina 200 mg tableta
Amitriptilina 25 mg tableta
DCI: Gabapentina
ATC: N03AF02
Grupo Terapéutico: Antiepilépticos/Anticonvulsivante
Dosis Diaria Definida: 1g
Disponibilidad en el mercado: 15 Registros sanitarios gabapentina 300 mg.

FABRICANTE	NOMBRE	N° REGISTROS
LABORATORIO LAFI LTDA.	Dineurin 300 mg	1
FARMINDUSTRIA S. A..	Dineurin 300 mg	1
M.J. PHARMACEUTICALS. LTD-INDIA	Gabapantin 300 mg	1
LAB. AC FARMA S.A. - LACFASA	Gabapentina 300 mg	1
INSTITUTO QUIMIOTERAPICO S. A.	Gabapentina 300 mg	1
INDUQUIMICA S. A.	Gabapentina 300 mg	2
MEDIFARMA S. A.	Gabapentina 300 mg	1
INTAS PHARMACEUTICALS LTD	Gabapin 300 mg	1
MONTE VERDE S.A.	Gabictal 300 mg	1
D. A. CARRION S.A.C.	Nervoxin 300 mg	1
INDUQUIMICA S. A.	Neurodrint 300 mg	1
INDUQUIMICA S. A.	Neuronex 300 mg	1
WARNER LAMBERT	Neurontin 300 mg	1
LAB. AC FARMA S.A. - LACFASA	Neuropentin 300 mg	1

Fecha de búsqueda bibliográfica: Setiembre 2005†
Condición(es) clínicas evaluadas: Dolor neuropático

* Solicitan por un año. RM611-2004 sólo autoriza por el periodo de tres meses.

† La búsqueda se limitó a ensayos realizados en dolor neuropático, descartándose los ensayos en otras indicaciones terapéuticas.



"Año de la Infraestructura para la integración"

FARMACOLOGIA DE GABAPENTINA

- En el Perú Gabapentina se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas de 300 y 600 mg. Gabapentina no está incluida en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, ni el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente (Resolución Ministerial 414-2004).
- Gabapentina es un aminoácido análogo desde un punto de vista estructural al neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA), que a diferencia de este último tiene características lipofílicas que le permiten atravesar la barrera hematoencefálica. Inicialmente gabapentina se comercializó como fármaco anticonvulsivante indicado en el tratamiento de la epilepsia parcial: como monoterapia o terapia combinada en crisis parciales o crisis parciales secundariamente generalizadas, incluyendo los pacientes con crisis recién diagnosticadas. Recientemente el fármaco ha sido aprobado para su uso en el tratamiento del dolor neuropático.
- Aunque gabapentina es un análogo del GABA carece de actividad directa sobre los receptores GABAA y GABAB (Taylor, 1999). Igualmente se ha observado de forma experimental que gabapentina no inhibe in vitro la captación neuronal del GABA. Por otro lado, apenas 1 hora después de tomar una dosis oral de gabapentina se produce un aumento de las concentraciones cerebrales del GABA que se mantiene durante 6 horas. Recientemente se ha demostrado experimentalmente que un compuesto estrechamente relacionado con gabapentina originaba un incremento importante y rápido del número de una de las moléculas transportadoras del GABA, la GAT1, lo que ha llevado a diversos autores a postular que el efecto de gabapentina tendría lugar por favorecer la aparición de transportadores funcionales del GABA en la membrana neuronal (Taylor, 1999).
- Gabapentina se une con alta afinidad a una proteína existente en las membranas de neuronas y células cerebrales (Suman-Chauhan y cols, 1993). Esta proteína se localiza fundamentalmente en las regiones dendríticas del neocórtex, hipocampo y cerebelo y mediante técnicas de biología molecular se ha llegado a identificar como una subunidad alfa-2-delta de canales de calcio activados por voltaje (Gee y cols, 1996).
- Gabapentina reduce in vitro la liberación de noradrenalina, serotonina y dopamina tritadas, efecto que se mantiene incluso tras bloquear con antagonistas específicos los canales de calcio L y N neuronales pero se reduce si se bloquean los canales de calcio P/Q lo que sugiere que la gabapentina podría ser un modulador de todos estos tipos de canales (Taylor, 1999).



”Año de la Infraestructura para la integración”

- Gabapentina reduce parcialmente la respuesta al agonista del glutamato Nmetil-D-aspartato (NMDA) en algunos sistemas de ensayo in vitro, pero sólo a concentraciones superiores a 100 μ M, que no se alcanzan in vivo (manual de información técnica del producto).
- El mecanismo por el cual la gabapentina ejerce su efecto analgésico no se conoce. Field y cols (1999) han demostrado en ratas la capacidad de morfina y amitriptilina en bloquear la alodinia estática inducida con una dosis de estreptozocina pero no la alodinia dinámica. Por el contrario, gabapentina administrada intratecalmente, bloqueó en forma dosis dependiente los dos tipos de alodinia.
- Recientemente se han estudiado in vitro (técnicas de patch-clamp) los efectos de gabapentina sobre la transmisión sináptica glutamatérgica en el asta dorsal de la médula espinal de rata. Los resultados obtenidos sugieren que la gabapentina en la lámina superficial inhibe a nivel presináptico la transmisión glutamatérgica mientras que en la lámina profunda produce un incremento postsináptico de la transmisión mediada por el receptor de NMDA. Este tipo de experimentos ha llevado a plantear la hipótesis de que los efectos antinociceptivos de gabapentina serían consecuencia de una disminución en la liberación de aminoácidos excitadores en las terminales presinápticas (Shimoyama y cols, 2000).
- En estudios realizados en voluntarios sanos a los que se administró dosis múltiples de gabapentina de entre 300 y 4800 mg/día se observó la aparición de las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco ($C_{m\acute{a}x}$) entre 2 y 3 horas después de administrada la dosis (Brockbrader, 1995). Cuando se observa el incremento medio de las concentraciones plasmáticas de gabapentina se ve que no es totalmente proporcional al aumento de dosis ya que el porcentaje de la dosis absorbida disminuye conforme aumenta dicha dosis. Estos datos pueden explicarse por la existencia de un proceso de absorción gastrointestinal realizado a través de una molécula transportadora que estudios en animales sugieren que se trataría del sistema transportador L, un sistema que transporta grandes aminoácidos neutros como fenilalanina, leucina, isoleucina y valina (Stewart et al, 1993). Este fenómeno podría limitar la absorción del fármaco tras sobredosis del mismo.
- La biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de gabapentina es de aproximadamente el 60%. Las formulaciones como cápsulas del fármaco son completamente biodisponibles cuando se comparan con la solución de gabapentina (Brockbrader, 1995). Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y área bajo la curva concentraciones plasmáticas-tiempo (AUC) de gabapentina fueron un 8-13% mayores en voluntarios sanos cuando el fármaco se tomaba junto con comida que cuando se tomaba en ayunas. Incluso este incremento se apreciaba cuando el fármaco se tomaba junto con una comida muy rica en aminoácidos neutros (16 g) que teóricamente compiten con la gabapentina por su unión al sistema



”Año de la Infraestructura para la integración”

transportador L (Gidal et al, 1996). Igualmente, en un estudio cruzado de 4 períodos, no ciego, con asignación aleatoria del tratamiento y dosis única de gabapentina administrada a 9 voluntarios sanos de ambos sexos se demostró que si se abrían y mezclaba el contenido de las cápsulas de gabapentina con diferentes comidas no se alteraba de forma significativa la absorción del fármaco (Gidal et al, 1998).

- La unión a proteínas plasmáticas de gabapentina es inferior al 3% (Radulovic et al, 1995). Las concentraciones de gabapentina en plasma y en sangre total son iguales indicando que el fármaco penetra en hematíes hasta llegar a una situación de equilibrio entre la concentración intraeritrocitaria y la plasmática (Vollmer et al, 1986). El volumen aparente de distribución de gabapentina en voluntarios sanos ha sido de 0,8 L/Kg (Brockbrader, 1995). En pacientes con epilepsia, las concentraciones de gabapentina en LCR son de aproximadamente el 20% de las correspondientes concentraciones plasmáticas en equilibrio. Estudios preclínicos (ratas) han demostrado que luego de la administración intravenosa de gabapentina las mayores concentraciones se alcanzan en páncreas y riñones y las menores en tejido adiposo (Vollmer et al, 1986).
- Gabapentina no se metaboliza en humanos. Tras la administración de una dosis intravenosa de gabapentina, el 100% de dicha dosis se recupera sin cambios en orina, siendo el aclaramiento renal de gabapentina igual que el aclaramiento plasmático (Brockbrader, 1995). Gabapentina se elimina mediante excreción renal. La vida media de eliminación de este fármaco en individuos con función renal normal es de 5-7 horas. Cimetidina reduce en un 12% el aclaramiento renal de gabapentina lo que sugiere que una parte de la excreción renal de gabapentina se lleva a cabo mediante secreción tubular renal.
- Según los resultados de un estudio farmacocinético realizado en 16 voluntarios sanos y pacientes con diferentes grados de función renal (ninguno en hemodiálisis) a los que se trató con 400 mg de gabapentina vía oral, se muestra que el aclaramiento renal de gabapentina y creatinina plasmática guardan una alta correlación lineal lo que se traduce en mayores concentraciones plasmáticas de gabapentina y una prolongación de la vida media de eliminación del fármaco conforme se reduce el aclaramiento de creatinina (Blue et al, 1994). Esta es la razón de que la dosis diaria total de gabapentina debe ajustarse dependiendo del valor del aclaramiento de creatinina.
- En los pacientes con enfermedad renal avanzada se ha observado que tres sesiones semanales de hemodiálisis de aproximadamente 4 horas cada una reducen la vida media de eliminación de gabapentina de 132 horas a 51 horas (Wong et al, 1995). Los autores del estudio en el que se valoró el efecto de la hemodiálisis recomiendan que si gabapentina se administra a estos pacientes debe darse como una dosis inicial de 300-400 mg seguida de una dosis similar tras cada sesión de hemodiálisis de 4 horas (Wong et al, 1995).



”Año de la Infraestructura para la integración”

- El envejecimiento se asocia a una disminución de la función renal y se ha observado un menor aclaramiento de gabapentina en los pacientes de edad avanzada. Boyd y colaboradores (1999) llevaron a cabo un estudio farmacocinética en 36 individuos sanos, 18 hombres y 18 mujeres, con edades comprendidas entre 20 y 78 años a los que trataron con una dosis oral de 400 mg de gabapentina midiendo las concentraciones plasmáticas y urinarias del fármaco. Se observó una disminución lineal significativa del aclaramiento renal de gabapentina con la edad. No se vieron diferencias significativas entre hombres y mujeres.

SEGURIDAD DE GABAPENTINA

- Los estudios de reproducción en ratón, rata y conejo con dosis, respectivamente, de hasta 50, 30 y 25 veces la dosis humana no revelaron aumentos en la incidencia de malformaciones en comparación con los controles. Sin embargo, la no existencia de estudios adecuados en mujeres embarazadas y al no ser siempre los estudios en animales predictivos de los riesgos en humanos se desaconseja usar este fármaco en mujeres gestantes salvo que el potencial beneficio para la madre justifique el riesgo potencial para el feto. Igualmente, es importante considerar que gabapentina se excreta en la leche materna y se desconocen sus efectos sobre el lactante por lo que se desaconseja usar este fármaco durante la lactancia salvo que el potencial beneficio para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.
- Se han publicado los resultados de un estudio realizado en ratas Wistar macho a las que se administró en la dieta gabapentina a dosis de 250, 1000 y 2000 mg/kg durante 104 semanas (Sigler y cols, 1995). Un cuarto grupo de animales fue alimentado con la misma dieta sin el fármaco durante el mismo tiempo. Cada uno de estos cuatro grupos estaba formado por 50 ratas. Al final del estudio todas las ratas fueron evaluadas histológicamente. La supervivencia fue comparable en los 4 grupos de animales. Los grupos tratados con las dosis de 1000 y 2000 mg/kg tuvieron una ganancia menor de peso. Se observaron 0, 4, 3 y 8 carcinomas pancreáticos de células hacinadas en los grupos control, 250, 1000 y 2000 mg/kg, respectivamente. La frecuencia de hiperplasia de las células hacinadas pancreáticas fue similar en todos los grupos. Desde un punto de vista biológico, los carcinomas pancreáticos no fueron invasivos ni hicieron metástasis, fueron de inicio tardío y no se tradujeron en aumento de mortalidad. Estos mismos autores indican en su trabajo que ratas Wistar hembra y ratones sometidos al mismo tratamiento no desarrollaron este tipo de carcinoma. En otro estudio realizado de forma similar se comprobó que los tumores pancreáticos de células hacinadas en las ratas macho no presentaban las mutaciones más frecuentes en los tumores pancreáticos humanos (Fowler y cols, 1995). Se desconoce la relevancia de estos tumores de células hacinadas pancreáticas en las ratas macho en cuanto a un riesgo carcinogénico en seres humanos.



”Año de la Infraestructura para la integración”

- No se ha identificado una dosis letal de gabapentina en ratas y ratones que recibieron dosis de hasta 8000 mg/kg. Los signos de toxicidad aguda en animales incluyeron ataxia, respiración dificultosa, ptosis, hipoactividad o excitación.
- Se dispone de información sobre la seguridad de gabapentina administrada a más de 2000 pacientes y voluntarios sanos durante el desarrollo clínico de este fármaco como tratamiento adyuvante de la epilepsia. En esta población de pacientes la tasa de retirada de pacientes de los estudios por la aparición de efectos adversos fue del 7% siendo los efectos más frecuentes la somnolencia, ataxia, mareo, fatiga y náuseas y/o vómitos. Por otro lado se dispone de información de 600 pacientes epilépticos tratados con gabapentina en monoterapia con una tasa de abandonos por efectos adversos del 8% (Monografía del producto. Julio 2001.Pfizer).
- En conjunto los acontecimientos adversos que han ocurrido en pacientes con dolor incluidos en ensayos clínicos y tratados con gabapentina con una frecuencia superior a la observada en los pacientes tratados con placebo han sido (especialmente considerando los estudios con un mayor número de pacientes como son los de Backonja et al, 1998, Rowbotham et al, 1998, Rice et al, 2001): mareo (24-31%), somnolencia (17-27%), cefaleas (10,7-11%), diarrea (6-11%), edema periférico (5-10), confusión (0-8%), náuseas (8-11%), infección (0-8%), ataxia (7- 28%), astenia (0-6%), y boca seca (0-6%). Desde la comercialización de gabapentina se han descrito en diferentes países casos adicionales de eventos adversos notificados a los sistemas nacionales de farmacovigilancia. Estos han sido: muerte súbita (relación causal no establecida), pancreatitis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, fluctuaciones de la glucosa sanguínea en pacientes diabéticos y alteraciones analíticas hepáticas.
- La principal contraindicación reportada es la hipersensibilidad conocida a gabapentina o a cualquier otro componente de la formulación. Son sus principales precauciones:
 - La reducción de dosis, retirada o sustitución del fármaco debe hacerse de forma gradual para evitar la aparición de posibles crisis de rebote como ocurre con otros anticonvulsivantes, aunque no existe hasta el momento evidencia de que estas crisis ocurran con gabapentina.
 - Gabapentina no se considera eficaz en el tratamiento de las ausencias.
 - La preparación contiene lactosa lo que debe tenerse en cuenta por la posibilidad de intolerancia a lactosa y aparición de diarreas.
 - No existe información en humanos sobre la seguridad de este fármaco en mujeres embarazadas ni durante la lactancia. Por ello este fármaco sólo se utilizará en estas pacientes si el beneficio para la madre supera claramente los potenciales riesgos para el feto o el lactante.



"Año de la Infraestructura para la integración"

- Gabapentina actúa sobre el Sistema Nervioso Central y puede causar somnolencia, vértigo y síntomas relacionados que pueden ser potencialmente peligrosos en los pacientes que conduzcan o manejen maquinarias.
- Entre sus Interacciones tenemos que la administración simultánea de gabapentina y antiácidos reduce la biodisponibilidad de gabapentina hasta un 24% por lo que se recomienda tomar gabapentina al menos 2 horas después de la toma de los antiácidos. También se ha observado una ligera disminución de la excreción renal de gabapentina cuando se administra conjuntamente con cimetidina, aunque este efecto se ha considerado no relevante clínicamente. Gabapentina puede causar falsos positivos con el test para determinar proteínas en orina de tiras reactivas de Ames N-Multistick SG. No se han observado interacciones entre gabapentina y fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital, anticonceptivos orales que contengan noretindrona y/o etinil estradiol, probenecid (Ficha Técnica del Producto).
- Gabapentina está indicada, además del tratamiento de la epilepsia, en dolor neuropático. Gabapentina se administra por vía oral y los alimentos no modifican o incrementan ligeramente su absorción. La retirada del tratamiento con gabapentina debe hacerse gradualmente en un tiempo mínimo de una semana. En la indicación de dolor neuropático la dosis inicial es de 900 mg/día (repartida en tres tomas al día), titulándola en casos necesarios, en función de la respuesta, hasta una dosis máxima de 3600 mg/día repartidos en varias dosis (3 veces al día). No se dispone de información acerca de la eficacia y seguridad ni de la posología de gabapentina en niños y adolescentes por lo que no debe usarse en estas poblaciones de pacientes para el tratamiento del dolor (sí existe esta información para el uso de gabapentina como antiepiléptico). La dosis total diaria debe administrarse dividida en tres veces al día. Para administrar la dosis de 150 mg/día deben administrarse 300 mg en días alternos. Para los pacientes sometidos a hemodiálisis se recomienda una dosis de carga de 300 a 400 mg, seguida posteriormente de una dosis de 200 a 300 mg después de cada 4 horas de hemodiálisis.
- Insuficiencia renal o hepática. Se recomienda realizar un ajuste de dosis en pacientes con la función renal alterada o sometidos a hemodiálisis y en aquellos pacientes de edad avanzada con deterioro de la función renal.

EFICACIA DE GABAPENTINA EN DOLOR NEUROPATICO

- En 1995, Mellick describió que gabapentina administrada a dosis entre 900 y 2400 mg diarios resultó eficaz en el control del dolor de una serie de pacientes con distrofia simpática refleja (Mellick et al, 1995(a); Mellick et al, 1995(b)). Desde entonces se han publicado numerosas referencias a casos de pacientes



"Año de la Infraestructura para la integración"

aislados o a series de casos en los que gabapentina resultó eficaz en distintos tipos de dolor neuropático.

- **Tratamiento del dolor en pacientes con neuropatía diabética.-** Se han publicado un total de 5 ensayos clínicos prospectivos en los que se ha evaluado la eficacia de gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes diabéticos. A continuación se describen las características y resultados de estos 5 estudios:
- Gabapentina para el tratamiento sintomático de la neuropatía dolorosa en pacientes con diabetes mellitus (Backonja et al, 1998). Al final de este estudio las diferencias entre gabapentina y placebo fueron significativas para la puntuación media del dolor, la puntuación media de la interferencia con el sueño, y las puntuaciones del dolor total, VAS (escala analógica visual) y PPI (escala de intensidad del dolor) del SF-MPQ. Esta diferencia aparece en la semana 2 de estudio y se mantiene hasta la semana 8.
 - Gabapentina en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa: un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego y cruzado (Gorson et al, 1999). Este estudio presenta varios problemas. El número reducido de pacientes puede justificar una falta de poder estadístico para detectar posibles diferencias entre los dos grupos con la VAS y el PPI. Precisamente para soslayar este problema se realizó un diseño cruzado, pero resultó que al principio del segundo período los valores de MPQ y VAS de los pacientes tratados en el primer período con gabapentina fueron diferentes de los valores basales que tenían estos pacientes al entrar en el estudio. Este dato claramente indicaba la insuficiencia del período de lavado llevado a efecto (3 semanas) e impedía utilizar los resultados obtenidos en el segundo período de forma que el estudio quedó reducido a una comparación en paralelo de 21 y 19 pacientes.
 - Estudio doble ciego y randomizado comparativo de la eficacia de gabapentina y amitriptilina en el dolor neuropático periférico de origen diabético (Morello et al, 1999). Este es un estudio que tiene una gran limitación en la falta de poder para detectar diferencias. Los propios autores indican que un cálculo a posteriori con los resultados obtenidos indicaba que se necesitarían 260 pacientes con el mismo diseño cruzado para poder asegurar con un 80% de certeza que la diferencia observada al final del estudio a favor de amitriptilina (alivio moderado o importante del dolor en el 52% de pacientes tratados con gabapentina y en el 67% de tratados con amitriptilina) es simplemente fruto del azar y por tanto no significativa. En consecuencia el resultado del estudio sobre la diferencia observada no es estadísticamente significativa puede ser consecuencia del escaso número de pacientes estudiado y podría ocurrir que realmente la diferencia observada a favor de amitriptilina exista. En realidad, con el insuficiente número de pacientes no se puede concluir que no existen diferencias en el efecto analgésico entre gabapentina y amitriptilina.
 - Tratamiento con gabapentina para el dolor neuropático diabético (Pérez y Sánchez, 2000). Este es un estudio con un tamaño muestral muy reducido y



”Año de la Infraestructura para la integración”

diferente a los anteriores en cuanto que se trata de pacientes con dolor importante que no han respondido a otros tratamientos pero siguen recibiendo estos tratamientos y a eso se añade gabapentina o placebo. Como es de esperar el efecto aditivo analgésico de gabapentina supera al de placebo. La publicación de este trabajo, sólo en forma de carta, y no como artículo completo, imposibilita conocer en detalle aspectos tan importantes como el sistema seguido para efectuar la randomización y sobre todo no se describe los posibles cambios a lo largo del estudio en los otros tratamientos que recibían los pacientes ni como se controló el cumplimiento por parte de dichos pacientes.

- Gabapentina versus amitriptilina en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa: estudio piloto abierto (Dallocchio et al, 2000). Este es un estudio sometido a numerosas limitaciones como su reducido tamaño muestral, el no ser ciego y las diferencias en las características de los dos grupos de pacientes considerados en el estudio. Por todo ello, cualquier interpretación sobre diferencias en relación a la eficacia debe hacerse con gran precaución y en cualquier caso al utilizar una escala categórica es difícil establecer el significado de una puntuación media final en un grupo de 1 y en el otro de 1,5. En realidad esta pequeña diferencia refleja que tres pacientes tratados con gabapentina tuvieron una puntuación de 0 frente a ninguno de los tratados con amitriptilina.
 - En resumen, podemos concluir que hasta el momento la información disponible sobre la eficacia de gabapentina en el tratamiento del dolor de la neuropatía diabética es muy escasa y excepto el estudio de Backonja et al (1998) consiste en estudios realizados con un número insuficiente de pacientes y con graves deficiencias en su diseño y/o realización que dificultan cualquier interpretación no sesgada de sus resultados. Por lo tanto, gabapentina como demuestra el estudio de Backonja et al (1998) es más eficaz que placebo en el tratamiento del dolor de la neuropatía diabética pero no podemos obtener conclusión alguna sobre si este efecto es superior o inferior al mostrado por otros fármacos que también son eficaces en el tratamiento de esta patología.
- **Tratamiento del dolor en pacientes con neuropatía postherpética.-** Se han publicado 2 ensayos clínicos prospectivos en los que se ha evaluado la eficacia de gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático postherpético.
- Gabapentina para el tratamiento de la neuralgia postherpética (Rowbotham et al, 1998). En este estudio se pone de manifiesto que gabapentina reduce el dolor de la neuralgia postherpética si se compara con placebo. Debe considerarse que un 36% de los pacientes tratados con gabapentina o placebo recibieron otros analgésicos como medicación concomitante: antidepresivos tricíclicos (13 pacientes tratados con gabapentina y 11 con placebo), opiáceos (19 tratados con gabapentina y 27 con placebo) y combinaciones de ambos (6 y 5 respectivamente) y no se ha realizado un análisis de la evolución del dolor en estos subgrupos de pacientes. Además, el propio diseño del estudio (que pretende alcanzar la dosis máxima



”Año de la Infraestructura para la integración”

tolerada) hace que un 65% de los pacientes reciba 3600 mg/día como dosis máxima tolerada pero el 35% restante al no tolerar esta dosis recibió dosis menores. Por todo ello, resulta difícil estimar adecuadamente el verdadero efecto logrado y en qué medida distintos factores han podido influir en la variabilidad de la respuesta medida al final del estudio (coeficientes de variación en torno al 50%).

- Gabapentina en la neuralgia postherpética: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Rice et al, 2001). Este estudio se diferencia del anterior en que la dosis máxima alcanzada es menor, pero se alcanza en un período de titulación más corto lo que se tradujo en la aparición de un efecto analgésico de gabapentina ya desde la primera semana de tratamiento. De nuevo se muestra que gabapentina es un analgésico eficaz comparado con placebo, aunque dicho efecto no se modifica tanto si se usa una dosis de 1800 mg/día como una dosis de 2400 mg/día. Al igual que en el estudio anterior hasta un 50% de los pacientes de los dos grupos tomaron otras medicaciones analgésicas. En este estudio no se indica el grado de dispersión de las puntuaciones medias medidas al final del estudio en cada uno de los grupos de tratamiento.
 - En resumen, podemos concluir igual que en el caso de la neuropatía diabética que hasta el momento la información disponible sobre la eficacia de gabapentina en el tratamiento del dolor de la neuropatía postherpética es escasa. Gabapentina es más eficaz que placebo pero no se dispone de información alguna sobre si este efecto es superior o inferior al mostrado por otros fármacos eficaces en el tratamiento de esta patología.
- **Tratamiento del dolor en pacientes con síndromes diversos de dolor neuropático:** Existe un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de 8 semanas de duración realizado en el Reino Unido y en Irlanda en el que se han incluido pacientes con una gran variedad de síndromes de dolor neuropático: síndrome de dolor regional complejo, neuralgia postherpética, posquirúrgico, radiculopatía, etc. (Monografía del producto. Julio 2001. Pfizer). Los resultados de este estudio todavía no se han publicado en revistas sometidas a revisión científica previa. En este estudio se aleatorizó a recibir placebo o gabapentina empezando con una dosis de 900 mg/día que podía aumentarse de forma escalonada a 1800 mg/día y 2400 mg/día. La eficacia analgésica se evaluó usando una escala de Likert de 11 puntos (0, sin dolor; 10 peor dolor posible). Al evaluar los resultados de este estudio se comprobó que la puntuación media de dolor era menor de forma estadísticamente significativa con gabapentina las semanas 1, 3, 4, 5 y 6 de tratamiento y no lo era en las restantes semanas. En cualquier caso estos resultados se obtenían sin distinguir la dosis de gabapentina administrada y por tanto no conocemos si se produjo o no un efecto analgésico dosis-dependiente. La verdadera significación y valor de los resultados de este estudio se tendrá cuando se disponga de los resultados completos publicados en una revista sometida a revisión externa.



"Año de la Infraestructura para la integración"

COSTOS COMPARATIVOS DE GABAPENTINA Y OTROS MEDICAMENTOS EN DOLOR NEUROPATICO

- No se han identificado estudios farmacoeconómicos publicados, que comparen gabapentina con otros tratamientos utilizados para tratar el dolor neuropático. El coste diario de un tratamiento con algunos de los fármacos usados en el tratamiento del dolor neuropático y se compara con el coste diario de gabapentina. Coste diario de un tratamiento con algunos de los fármacos usados en el tratamiento del dolor neuropático.

Coste del tratamiento y comparación con la terapia en dolor neuropático				
Medicamento	Precio unitario (S/)	Dosis diaria	Coste/día	Δ S/ (%)
Gabapentina ³⁹ 600 mg	2.21	1200 - 3600	2.21 - 13.26	+ 13.16 (6580%)
Amitriptilina ³⁹ clorhidrato 25 mg	0.10	50 - 150	0.20 - 0.60	+0.40 (300%)
Carbamazepina ³⁹ 200 [‡] mg	0.05	200 - 800	0,05 - 0.20	- (100%)

- Carbamazepina sólo esta indicada en el tratamiento de neuralgia postherpética. Amitriptilina es una droga de mejor costo eficacia que gabapentina en las indicaciones que figuran en la solicitud.

III. CONCLUSIONES

1. Gabapentina es un aminoácido análogo desde un punto de vista estructural al neurotransmisor inhibitor ácido gamma-butírico (GABA), utilizado como anticonvulsivante que ha mostrado una eficacia superior a placebo en el tratamiento del dolor neuropático en sus diversas forma, especialmente dolor neuropático diabético y postherpético.
2. De acuerdo a la revisión realizada y a la evidencia encontrada se puede afirmar que gabapentina no tiene mejor eficacia que amitriptilina, siendo amitriptilina un medicamento de mejor costo eficacia que gabapentina. No existen, con los datos disponibles hasta el momento, diferencias significativas en eficacia con amitriptilina y no se ha comparado con otros fármacos utilizados en el tratamiento del dolor neuropático. No existe por el momento suficiente información comparativa con otros fármacos, como

‡ Carbamazepina está indicada sólo en el tratamiento de la neuralgia postherpética



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

amitriptilina, que permita establecer diferencias en cuanto a seguridad entre estos fármacos en estos pacientes.

3. En el PNME vigente no están considerados gabapentina, pero con carbamazepina y amitriptilina se cubren la mayoría de los tipos de dolor neuropático. Carbamazepina y amitriptilina son medicamentos ampliamente comercializados en el mercado nacional que se encuentran a precios asequibles para la población, mientras que gabapentina actualmente cuenta con muy pocos registros sanitarios vigentes, lo cual limita la competencia y hace que sus costos sean elevados. Su coste diario es muy superior a los otros fármacos usados en el dolor neuropático. El coste diario de un tratamiento con gabapentina es hasta 26 veces mayor frente al un coste de amitriptilina. En el momento actual no se dispone de estudios farmacoeconómicos que comparen gabapentina con otros tratamientos utilizados para tratar el dolor neuropático.
4. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección Ejecutiva de Acceso y Uso de Medicamentos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Gabapentina 300 mg tabletas**, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital Cayetano Heredia (Disa Lima III – Lima Norte), no se encuentra justificada para las indicaciones solicitadas, existiendo alternativas en el Petitorio Nacional de Medicamentos vigente.

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. AHFS drug information. Disponible en <http://www.ashp.org/ahfs>. Accesado en marzo del 2005.
2. American Society of Health-System Pharmacist. Pharmacist Drug Handbook.
3. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. British Nacional Formulary Nº 49. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado en agosto 2005.
4. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en agosto 2005.
5. Ministerio de Salud del Perú. Base de Datos PERUDIS. Accesado en agosto 2005.
6. Ministerio de Salud del Perú. Base de Precios DEAUM. Accesado en agosto 2005.
7. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA. 1998 Dec 2;280(21):1831-6.
8. Backonja MM. Gabapentin monotherapy for the symptomatic treatment of painful neuropathy: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in patients with diabetes mellitus. Epilepsia. 1999;40 Suppl 6:S57-9;
9. Blum RA, Comstock TJ, Sica DA, Schultz RW, Keller E, Reetze P, Bockbrader H, Tuerck D, Busch JA, Reece PA, et al. Pharmacokinetics of gabapentin in subjects with various degrees of renal function. Clin Pharmacol Ther. 1994 Aug;56(2):154-9.



”Año de la Infraestructura para la integración”

10. Boyd RA, Turck D, Abel RB, Sedman AJ, Bockbrader HN. Effects of age and gender on single-dose pharmacokinetics of gabapentin. *Epilepsia*. 1999 Apr;40(4):474-9.
11. Brockbrader HN. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. *Drugs of Today* 1995; 31: 613-19.
12. Dalocchio C, Buffa C, Mazzarello P, Chirolì S. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Oct;20(4):280-5.
13. Field MJ, McCleary S, Hughes J, Singh L. Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. *Pain*. 1999 Mar;80(1-2):391-8.
14. Food and Drug Administration. Division of neuropharmacological drug products. NEURONTIN (Gabapentin). NDA 020235/S011. 1998. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/nda/98/020235S011.pdf>.
15. Fowler ML, Sigler RE, de la Iglesia FA, Reddy JK, Lalwani ND. Absence of Ki-ras mutations in exocrine pancreatic tumors from male rats chronically exposed to gabapentin. *Mutat Res* 1995 Mar;327(1-2):151-60.
16. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem*. 1996 Mar 8;271(10):5768-76.
17. Gidal BE, Maly MM, Budde J, Lensmeyer GL, Pitterle ME, Jones JC. Effect of a high-protein meal on gabapentin pharmacokinetics. *Epilepsy Res*. 1996 Feb;23(1):71-6.
18. Gidal BE, Maly MM, Kowalski JW, Rutecki PA, Pitterle ME, Cook DE. Gabapentin absorption: effect of mixing with foods of varying macronutrient composition. *Ann Pharmacother*. 1998 Apr;32(4):405-9.
19. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Feb;66(2):251-2.
20. Mellick GA, Mellicy LB, Mellick LB. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage*. 1995 (a) May;10(4):265-6.
21. Mellick LB, Mellick GA. Successful treatment of reflex sympathetic dystrophy with gabapentin. *Am J Emerg Med*. 1995 (b) Jan;13(1):96.
22. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized doubleblind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med*. 1999 Sep 13;159(16):1931-7.
23. Nicholson B. Uso de gabapentina en síndromes de dolor neuropático. *Dolor* 1999; 14: 243-50.
24. Perez HE, Sanchez GF. Gabapentin therapy for diabetic neuropathic pain. *Am J Med*. 2000 Jun 1;108(8):689.
25. Radulovic LL, Turck D, von Hadenberg A, Vollmer KO, McNally WP, DeHart PD, Hanson BJ, Bockbrader HN, Chang T. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metab Dispos*. 1995 Apr;23(4):441-8.
26. Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain*. 2001 Nov;94(2):215-24.
27. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998 Dec 2;280(21):1837-42.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

28. Ruiz G, Baños JE. Gabapentina y dolor: del laboratorio a la clínica. Dolor 2001; 16: 17-26.
29. Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y. Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. Pain. 2000 Apr;85(3):405-14.
30. Sigler RE, Gough AW, de la Iglesia FA. Pancreatic acinar cell neoplasia in male Wistar rats following 2 years of gabapentin exposure. Toxicology 1995 Apr 12;98(1-3):73-82.
31. Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, Bockbrader HN. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. Pharm Res. 1993 Feb;10(2):276-81.
32. Suman-Chauhan N, Webdale L, Hill DR, Woodruff GN. Characterisation of [3H]gabapentin binding to a novel site in rat brain: homogenate binding studies. Eur J Pharmacol. 1993 Feb 15;244(3):293-301.
33. Taylor CP. An update on the possible mechanisms of action of gabapentin. Dolor 1999; 14:237-242.
34. Vollmer KO, von Hodenberg A, Kolle EU. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. Arzneimittelforschung. 1986 May;36(5):830-9.
35. Wong MO, Eldon MA, Keane WF, Turck D, Bockbrader HN, Underwood BA, Sedman AJ, Halstenson CE. Disposition of gabapentin in anuric subjects on hemodialysis. J Clin Pharmacol. 1995 Jun;35(6):622-6.
36. Gajwani P, Forsthoff A, Muzina D, Amann B, Gao K, Elhaj O, Calabrese JR, Grunze H. Antiepileptic drugs in mood-disordered patients. Epilepsia. 2005;46 Suppl 4:38-44.
37. S. Beniczky, J. Tajti, E. Tímea Varga, L. Vécsei. Evidence-based pharmacological treatment of neuropathic pain syndromes. Journal of Neural Transmission. 2005: 112(6); 735-737
38. Anon. Two new drugs for epilepsy. Med Lett Drugs Ther. 2000; 42:33-5.
39. CONSUCODE. Sistema Electronico de Adquisiciones y Contrataciones del Estado, disponible en <http://www.seace.gob.pe>, accesado en Setiembre 2005.

Lima, 21 de Noviembre de 2005

VDZ/SVL/MHP/mhp

Av. Arenales 1302 Oficina 320 Jesús María
Telf. 2658774-2658775-2658776/Telefax 4705997 2660990
e-mail: durem@digemid.minsa.gob.pe

