

DOLOR NEUROPÀTIC

1. Problema de salut
2. Objectius terapèutics
3. Guies clíniques, fàrmacs, evidència disponible i bibliografia.
4. Proposta realitzada

Problema de salut

El dolor es una sensació desagradable i una experiència emocional que pot tenir un impacte significant en la qualitat de vida de la persona i en l'estat general de salut (psicològic, social i econòmic).

El dolor agut és aquell que es entès com un símptoma o mecanisme de protecció davant un dany potencial, i en funció de la causa hauria de tenir una durada màxima compresa entre 4 setmanes i 3 mesos. El dolor crònic es pot considerar no sols com un símptoma sinó com una pròpia malaltia. El dolor neuropàtic és un tipus de dolor crònic, que segons la IASP (*international society for the study pain*) defineix com: ' dolor iniciat o causat per una lesió primària o una disfunció del sistema nerviós' [1]. Així el dolor neuropàtic es pot dividir en dos tipus:

- a. dolor neuropàtic perifèric (mediat o no per canvis en els sistema nerviós autònom).
- b. dolor neuropàtic central.

El dolor neuropàtic pot incloure diverses malalties i/o síndromes com: síndrome de compressió nerviosa, neuràlgia facial, neuropatia associada al VIH, neuropatia relacionada amb l'esclerosi múltiple, neuropatia relacionada amb el dolor oncològic, neuropatia diabètica, síndrome del membre fantasma i dolor post-amputació, neuràlgia post-herpètica, dolor post-cirurgia o post-trauma, radiculopatia, neuràlgia del trigemin, dolor per dany espinal, dolor post-ictus, ...

Habitualment el dolor neuropàtic es complicat de tractar, ja que pot ser resistent a molts fàrmacs i/o pels efectes adversos que poden ocasionar.

1. http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Defi...isplay.cfm&ContentID=1728#Neuropathic. Accés el dia 31-01-2011

Objectius terapèutics:

- Disminuir o controlar el dolor al més ràpidament possible
- Disminuir o controlar els efectes adversos del tractament
- Evitar malbarataments

Consideracions en el tractament:

- El tractament no farmacològic pot ser d'utilitat en determinats casos (tractament quirúrgic o teràpia psicològica).
- Documentar al pacient sobre els possibles beneficis, efectes adversos i contraindicacions que pot ocasionar el tractament.
- Importància del procés de valoració / escalada de la dosi del tractament tant a l'inici (augmentant dosi) com a la retirada d'un medicament (disminució progressiva).
- Quan s'inicia / canvia a un nou tractament s'han de solapar els dos fàrmacs d'una forma progressiva fins assolir la dosi eficaç del nou medicament i poder retirar de forma esglaonada el fàrmac antic si procedeix.

Fàrmacs seleccionats

El tractament del dolor neuropàtic inclou 5 famílies de fàrmacs diferents:

Classe farmacològica	Fàrmac	Indicació aprovada a la fitxa tècnica oficial del medicament relacionada amb dolor
Antidepressius Tricíclics (ADT)	Amitriptilina	Dolor crònic neuropàtic
	Clomipramina	NO
	Doxepina	NO
	Dusolepina	NO
	Imipramina	Dolor crònic
	Nortriptilina	NO
	Trimipramina	NO
Antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS)	Citalopram	NO
	Escitalopram	NO
	Fluoxetina	NO
	Fluvoxamina	NO
	Paroxetina	NO
	Sertralina	NO
Antidepressius inhibidors (no selectius) de la recaptació de la serotonina i la noradrenalina	Duloxetina	Dolor neuropàtic perifèric en diabètics adults
	Venlafaxina	NO
	Reboxetina	NO
Antiepilèptics	Carbamazepina	Neuràlgia del trigèmin i del glossofaríngi
	Gabapentina	Dolor neuropàtic perifèric en diabètics i en la neuràlgia post-herpètica
	Lamotrigina	NO
	Oxcarbazepina	NO

	Fenitoina Pregabalina Àc. Valproic Topiramat	NO Dolor neuropàtic perifèric i central d'adults NO NO
Analgèsics opiacis	Buprenorfina Codeina Fentanilo Morfina Oxicodona Tramadol	Dolor greu que no respon a altres analgèsics no opiacis. Dolor d'intensitat moderada a greu Dolor greu que no respon a altres analgèsics no opiacis Dolor greu que no respon a altres analgèsics no opiacis Dolor greu que no respon a altres analgèsics no opiacis Dolor greu que no respon a altres analgèsics no opiacis Dolor d'intensitat moderada a greu
Tractaments tòpics	Capsaicina crema Lidocaína pegats Capsaicina pegats	Dolor moderat a greu de la neuropatia diabètica que no hagi respost a altres fàrmacs Neuràlgia post-herpètica Dolor neuropàtic perifèric en adults no diabètics, sol o en combinació amb altres fàrmacs

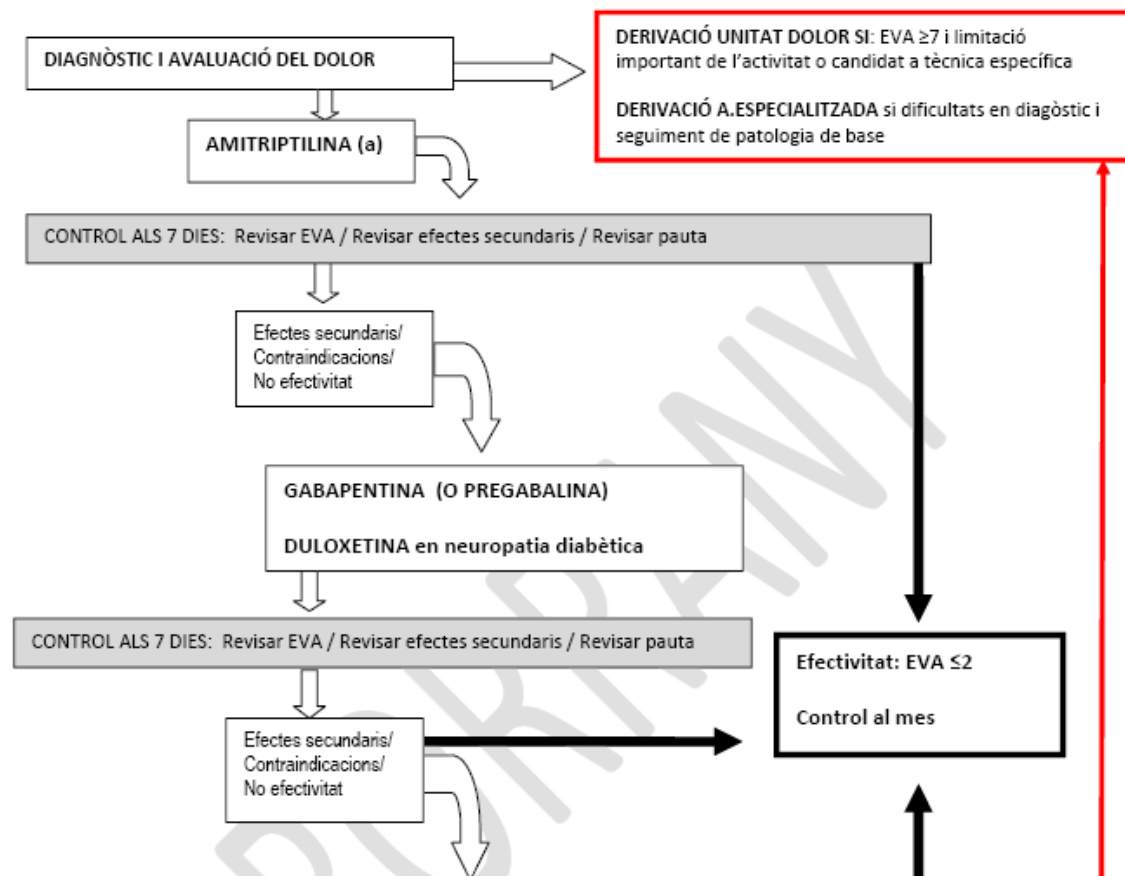
RESUM DE LES DIFERENTS GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA I REVISIONS SISTEMÀTIQUES.

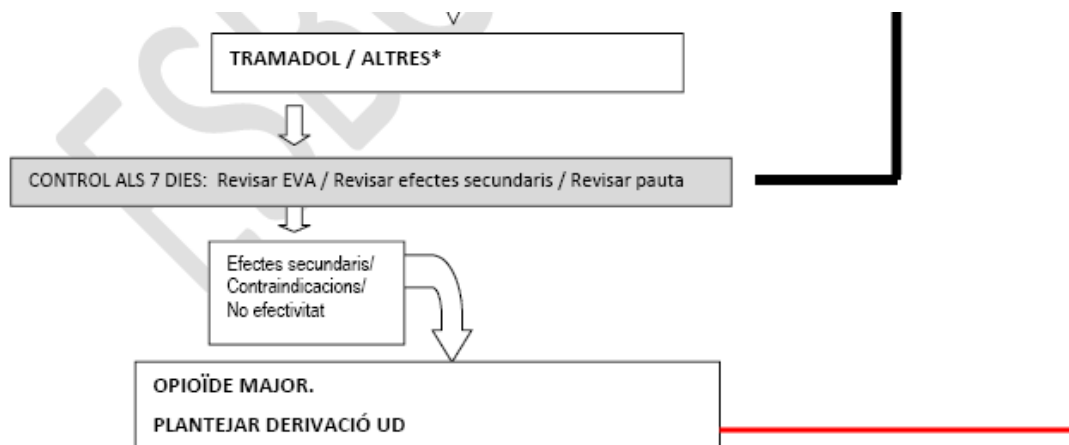
1. Model d'atenció als pacients afectes de dolor crònic a Catalunya. Departament de salut de la Generalitat de Catalunya, Pla director de Malalties Reumàtiques i de l'Aparell Locomotor. Editat any 2010.
2. NICE *clinical guideline 96*. Neuropathic pain; the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. March 2010.
3. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. Conferencia de consenso. Martinez-Salio et al. Med Clin (Barc) 2009; 133 (16): 629-36.
4. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. Review. Baron R et al. Lancet Neurology 2010; 9: 807-19.
5. The Mayo Clinic Proceedings. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update.(Addapted from the neuropathic pain special interest group of the international association for the study of pain, Guidelines) Dworkin RH et al. Mayo Clin Proc 2010; 85(3)(suppl):S3-S14.
6. EFNS (*European Federation of Neurological Societies*) guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Attal et al. European Journal of Neurology 2010; 17:111-3-1123.
7. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. Wong et al. British Medical Journal 2007;

Guia terapèutica proposada pel departament de Salut de la Generalitat (Pla director de malalties reumàtiques i de l'aparell locomotor; model d'atenció als pacients afectes de dolor crònic a Catalunya).

L'any 2010 i des del departament de Salut de la Generalitat s'han publicat unes recomanacions orientades a establir criteris sobre l'avaluació i el tractament del dolor neuropàtic en l'àmbit de l'atenció primària. Aquest document ha estat realitzat i supervisat per un grup de 19 persones professionals d'àmbits diferents (societat catalana de dolor, SEMERGEN, CAMFIC, societat catalana cirurgia vascular, societat catalana d'anestesiologia-reanimació-dolor), però sense la col·laboració el departament de Avaluació de Medicaments de la Generalitat (ja que alguns dels medicaments proposats està penalitzat pel propi Catsalut, com la duloxetina).

Aquesta guia proposa un esquema de tractament basat en les recomanacions fetes per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya efectuades des de l'any 2007:





* En patologies localitzades com la NPH es pot utilitzar tractaments tòpics com la capsaicina o la lidocaïna al 5% en pegats.

(a): en el moment de la redacció d'aquesta guia per part del departament de salut es fa constar que l'amitriptilina no té la indicació aprovada en el tractament del dolor neuropàtic, quan actualment si la té.

Entre les consideracions que fan:

- En el cas de l'Herpes Zoster, cal administrar antiviral en persones superiors als 60 anys, si les lesions són extenses o tenen patologia associada. La Lidocaïna al 5% en pegats estaria indicat en el cas del dolor localitzat.
- En el cas del dolor postamputació s'ha de distingir entre: a) dolor localitzat al monyó o a la pròtesis; b) la sensació de membre fantasma; c) dolor del membre fantasma (dolor intens a la part del cos amputada).
- En els casos de dolor regional complex post-traumàtic cal avaluar el grau d'incapacitat i el tipus d'activitat laboral. S'ha de mantenir el tractament de fisioteràpia per a no perdre la mobilitat de l'extremitat afectada. Si el pacient presenta un grau important d'incapacitat personal i/o laboral per l'intensitat de dolor té criteri de derivació ràpida a una unitat de dolor.
- En el cas de la neuràlgia del trigemin, el fàrmac d'elecció és la carbamazepina.

Les bases per a la recomanació d'aquest algoritme d'actuació s'ha basat en la revisió per part d'una única persona que ha fet la síntesi de 3 documents:

1. guia NICE publicada al març del 2010 (aquesta guia es revisa en un altre apartat)

- a. Tractament de primera línia amitriptilina, pregabalina o gabapentina. Per motius d'eficiència (segons NICE) recomanen pregabalina; i per a la neuropatia diabètica duloxetina.
 - b. Entre les consideracions a efectuar cal dir que tot i recomanar preferentment pregabalina, NO hi ha cap estudi que els compari de forma directa.
 - c. En l'avaluació es comparen per igual les diferents consideracions de neuràlgia, combinant diferent subpoblacions en l'estudi, fet que pot condicionar els resultats.
 - d. El model econòmic està basat en dades no disponibles i no extrapolables al marc local espanyol. El model d'avaluació està construït en cicles de 8 setmanes, mentre que la mateixa guia recomana fer revisions del tractament cada 6 setmanes. Per tant la validesa externa és limitada.
2. una avaluació efectuada pel SMC (Scottish Medicines Consortium) a l'abril del 2009:
- a. Els resultats mostrats per aquesta guia es basa en informació facilitat pels promotors dels productes, i no és d'accés lliure aquesta documentació. Per tant les conclusions s'han de prendre amb cautela
 - b. Es recomana l'ús restringit de pregabalina per al tractament del dolor neuropàtic perifèric en adults
3. una revisió efectuada per la CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) - CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Committee) al gener-setembre del 2009
- a. Es recomana amitriptilina de primera línia donat que demostra més eficàcia que els anticonvulsivants, tot i que reconeixen que les diferències no es basen en dades estadístiques i que per tant requereixen de més dades. Els estudis d'eficiència mostren que l'amitriptilina és el fàrmac preferible.
 - b. En una avaluació de la pregabalina per a la indicació de la neuropatia diabètica es recullen 3 nous assajos clínics (no publicats prèviament) la conclusió de la qual és NO incloure la pregabalina per a aquesta indicació.
 - c. Cal dir que la documentació que dóna lloc a aquestes conclusions no és accessible

Les recomanacions finals que fa el document són:

1. Fer servir antidepressius tricíclics (amitriptilina) en primera línia de tractament
2. Fer servir anticonvulsivants (pregabalina o segona elecció gabapentina) en segona línia
3. Fer servir opiacis com a tercera línia i/o derivar a unitat especialitzada del dolor.

Comentaris:

- La mateixa guia fa l'alerta de que el tractament de segona línia preferentment amb pregabalina (i gabapentina com a segona elecció) es qüestionable donades les escasses dades d'eficiència. Però no obstant recomanen la pregabalina, tot i que no hi ha evidència concloent que doni suport a aquesta afirmació.

NICE clinical guideline 96. Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. March 2010.

L'esquema de tractament proposat pel NICE és el següent:

1ª línea de tractament:

- Neuropatia diabètica: duloxetina o amitriptilina (si contraindicació de duloxetina).
- Altres tipus de dolor neuropàtic: pregabalina o amitriptilina (si resposta, però efectes adversos no tolerats fer servir imipramina o nortriptilina).

Si el control del dolor es satisfactori continuar amb la mateixa línia de tractament i considerar disminuir la dosi si es pot.

2ª línea de tractament:

Si la reducció del dolor no és satisfactòria amb l'actuació prèvia cal oferir: un canvi de fàrmac que no s'hagi fet servir prèviament o afegir aquest nou a la teràpia prèvia:

- Neuropatia diabètica:
 - i. Si ús previ de duloxetina:
 - a. canviar per amitriptilina o pregabalina
 - b. afegir al tractament pregabalina
 - ii. Si ús previ de amitriptilina:
 - a. canviar per pregabalina
 - b. afegir al tractament pregabalina
- Altres dolor neuropàtics:
 - i. Si ús previ de amitriptilina o imipramina o nortriptilina:
 - a. canviar per pregabalina
 - b. afegir al tractament pregabalina
 - ii. Si ús previ de pregabalina:
 - a. canviar per amitriptilina (o imipramina o nortriptilina si intolerància)
 - b. afegir amitriptilina (o imipramina o nortriptilina si intolerància)

3ª línea de tractament:

- si la reducció del dolor es encara insatisfactòria tot i fer servir dosis màximes del fàrmac recomanat, el pacient és tributari de ser derivat a una unitat específica de dolor.
- Afegir al tractament tramadol previ
- Considerar l'ús de lidocaïna tòpica només en aquells pacients amb dolor localitzat per neuràlgia post-herpètica que no tenen disponible la via oral.

Altres de les recomanacions que fa són:

- derivar el pacient a una consulta especialitzada en el tractament del dolor si el dolor es greu i/o el dolor limita les activitats de la vida diària
- no hi ha necessitat de fer canvis en el tractament (tot i l'esquema d'actuació proposat) si el dolor està ben controlat
- es recomana no començar opiacis (tret de tramadol) si no és des d'una unitat de tractament del dolor especialitzada
- quan s'afegeix un nou tractament cal fer un període de solapament amb el fàrmac previ i no retirar-lo de forma abrupta sinó de forma esglaonada

Per a arribar a aquestes conclusions el NICE ha fet una revisió exhaustiva de tota la bibliografia disponible, diferenciant tres tipus de categories d'assajos clínics avaluats:

- I: assajos clínics aleatoritzats comparats amb placebo
- II: assajos clínics aleatoritzats entre fàrmacs de diferents famílies
- III: assajos clínics aleatoritzats de teràpia combinada

Els criteris seguits per incloure els diferents assajos clínics, s'ha basat en les recomanacions de la *IMPACT – initiative on methods, measurement and pain assessment in clinical trials* – de tal forma que només els estudis que contenen com a mesura de la variable primària alguna de les següents, disminució mínima del 40 % del dolor; disminució mínima del 50 % del dolor; millora general valorada pel pacient; valoració dels efectes adversos, van ser inclosos en la revisió.

En total es van identificar 88 estudis de la categoria I, 10 estudis de la categoria II i 4 estudis de la categoria III

Resum de les dades exposades

Antidepressius tricíclics (amitriptilina, nortriptilina, imipramina)

- Un total de 13 assajos clínics, 11 dels quals són d'amitriptilina, han estat avaluats.
- En general mostren millor eficàcia que placebo, mesurant les variables 'reducció del 30 % del dolor' i 'millora global'. El NICE qualifica aquesta evidència de nivell baix.
- En quant als efectes adversos els antidepressius tricíclics s'associen a major sequedat bucal i sedació. El NICE qualifica aquesta evidència de nivell moderat.

Antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS)

- No es recomana l'ús dels ISRS per al tractament del dolor neuropàtic

Antidepressius inhibidors de la recaptació de la serotonina i noradrenalina

- S'ha fet l'avaluació de 7 estudis, 3 dels quals són de duloxetina i 4 són amb venlafaxina.
- Els resultats generals mostren que els dos fàrmacs associen a una reducció del dolor del 50 % (evidència moderada-elevada segons el NICE) en la seva comparació amb el placebo, però que en el cas de la venlafaxina no es va poder mostrar diferències en quant a la millora global del pacient ni en la mesura d'altres escales d'intensitat de dolor.

Antiepilèptics

- Es mostra les dades de 13 estudis amb gabapentina (comparats amb placebo) els quals mostren que s'assoleix una reducció del dolor del 50 % i una millora global del pacient, amb una evidència moderada-elevada segons el NICE. Els principals efectes adversos van ser marejos, somnolència i fatiga.
- Es mostra les dades de 12 estudis amb pregabalina (comparats amb placebo) els quals mostren que s'assoleix una reducció del dolor del 30 %, del 50 % i millora global del pacient, amb una evidència catalogada segons el NICE d'elevada. Els principals efectes adversos van ser marejos i somnolència.
- L'estudi d'altres antiepilèptics (lamotrigina, 10 estudis comparats amb placebo; topiramato, 3 estudis comparats amb placebo; oxcarbazepina, 3 estudis comparats amb placebo; carbamazepina, 2 estudis comparats amb placebo exclosa la

neuràlgia del trigemin; àcid valproic, 3 estudis comparats amb placebo; i fenitoina, sense estudis que compleixin les variables IMMPACT) mostren una escassa evidència que doni suport al seu ús com a fàrmacs del dolor neuropàtic, pel que segons el NICE no els recomana.

Opiacis

- Es mostren els resultats de 3 estudis amb morfina comparat amb placebo, obtenint globalment una reducció mínima del dolor del 30 % i del 50 % en la branca activa (evidència moderada segons el NICE). No obstant no van existir diferències en quant a la millora global.
- Es mostren els resultats de 4 estudis amb tramadol comparat amb placebo, assolint una reducció en la variable dolor 50 % (evidència catalogada com a moderada).
- S'inclou l'oxicodona en la revisió dels opiacis, però dels 4 estudis contemplats cap d'ells compleix els criteris recomanats per la IMMPACT, pel que segons el NICE no es pot recomanar l'ús d'oxicodona en el tractament del dolor neuropàtic donada la baixa evidència disponible.
- No es recomana l'ús de buprenorfina pegats, fentanil pegats i/o codeïna donat la manca d'estudis que compleixin els criteris IMMPACT.

Tractaments tòpics

- S'inclou la revisió de 9 estudis que comparen capsaicina tòpica amb placebo arribant a la conclusió que no s'assoleixen resultats favorables en les variables primàries (reducció mínima del dolor del 50 %), amb una evidència moderada segons els NICE.
- S'avaluen 5 estudis que comparen la lidocaïna tòpica (cap d'ells complint els criteris IMMPACT) pel que segons el NICE no es pot recomanar el seu ús generalitzat.

Amitriptilina comparat amb gabapentina

- S'inclou la revisió de 3 estudis que indiquen que els pacients que reben amitriptilina tenen major probabilitat d'assolir una reducció mínima del dolor del 30 % (evidència catalogada com a moderada). No obstant el número de pacients que presenten una millora global NO va ser diferent entre els dos fàrmacs

(evidència catalogada com a moderada) així com l'abandonament per causa dels efectes adversos, tampoc va diferir (evidència catalogada com a baixa)

Comentaris

- El sistema de classificació per als nivells d'evidència i el grau de recomanació equival a:

Nivells d'evidència	
1 ⁺⁺	Metanàlisi de gran qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics aleatoritzats o assajos clínics aleatoritzats amb molt poc risc de biaix
1 ⁺	Metanàlisi de gran qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics aleatoritzats o assajos clínics aleatoritzats amb poc risc de biaix
1 ⁻	Metanàlisi de gran qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics aleatoritzats o assajos clínics aleatoritzats amb alt risc de biaix
2 ⁺⁺	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos-controls; o estudis de cohorts o de casos-controls d'alta qualitat, amb molt poc risc de biaix de confusió o atzar, i una elevada probabilitat de que la relació sigui causal
2 ⁺	Estudis de cohorts o de casos-controls ben realitzats, amb poc risc de biaix de confusió o atzar, i una moderada probabilitat de que la relació sigui causal.
2 ⁻	Estudis de cohorts o de casos-controls amb alt risc de biaix.
3	Estudis no analítics, com els informes de casos o sèries de casos.
4	Opinió d'experts

Grau de les recomanacions	
A; evidència elevada	- com a mínim un metanàlisi, o un assaig clínic aleatoritzat de la categoria 1⁺⁺ que sigui directament aplicable a la població diana, o - una revisió sistemàtica o un assaig clínic aleatoritzat o un volum d'evidència amb estudis categoritzats com 1⁺, que sigui directament aplicable a la població diana i demostrï consistència en els resultats.
B; evidència moderada	- un volum d'evidència que inclogui estudis qualificats com 2⁺⁺, que siguin directament aplicables a la població diana i que demostrï globalment consistència en els resultats, o - extrapolació d'estudis qualificats com a 1⁺⁺ o 1⁺

C; evidència baixa	- un volum d'evidència que inclogui estudis qualificats com 2⁺ i que siguin directament aplicables a la població diana i que demostrin globalment consistència en els resultats, o - extrapolació dels estudis qualificats com 2⁺⁺
D; sense evidència adequada	- estudis representatius dels nivells 3 i 4 - extrapolació dels estudis qualificats com 2⁺ - consens formal.

- Tot i el gran número de assajos clínics avaluats en les recomanacions de les guies NICE, molts d'ells s'han descartat per la manca de qualitat en el disseny.
- Les recomanacions que fa el NICE son fer servir com a 1^a opció de tractament la duloxetina (o amitriptilina si està contraindicada) en el tractament del dolor neuropàtic associat a la diabetes. Aquesta decisió (tot i que la duloxetina és l'únic fàrmac amb la indicació expressa de la neuropatia diabètica) s'ha pres tot i que només existeixen estudis comparats amb placebo, i que no hi ha cap estudi que compari amb l'altre opció (amitriptilina) ni amb venlafaxina, que és un fàrmac d'un perfil farmacològic molt similar, ni amb pregabalina (recomanada com a 2^a opció, i tampoc s'ha avaluat en estudis en pacients que hagin fracassat a tractament previ amb duloxetina i/o amitriptilina).
- Les recomanacions que fa el NICE en el tractament de 1^a línia en dolor neuropàtic no associat a la diabetes es fer amitriptilina o pregabalina. No existeixen estudis que els comparin directament, i les recomanacions fetes es fan sobre comparacions indirectes en estudis assajats amb placebo. De la mateixa forma, no s'inclou en aquesta recomanació l'ús de gabapentina, un fàrmac de perfil farmacològic molt similar a pregabalina, el qual si ha estat comparat directament amb amitriptilina. De la mateixa forma no existeixen estudis comparatius directes entre gabapentina i pregabalina i les recomanacions que es fan es basen en comparacions indirectes dels estudis comparatius amb placebo.
- Els models d'eficiència que expressa el NICE per a recomanar la pregabalina (per damunt de gabapentina o amitriptilina) no són extrapolables al nostre entorn,

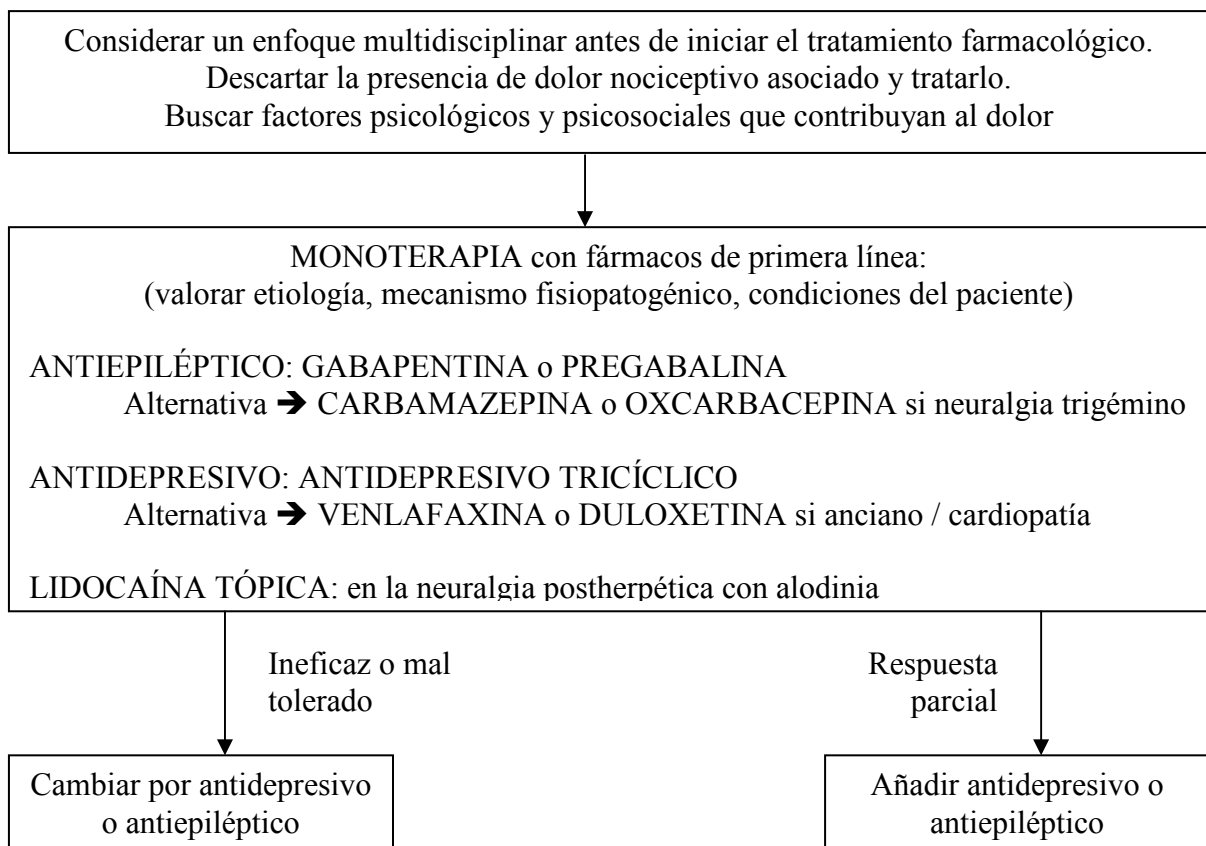
donades les diferències entre els dos models sanitaris. A més cal tenir en compte que no s'han fet comparacions directes entre aquest i altres fàrmacs.

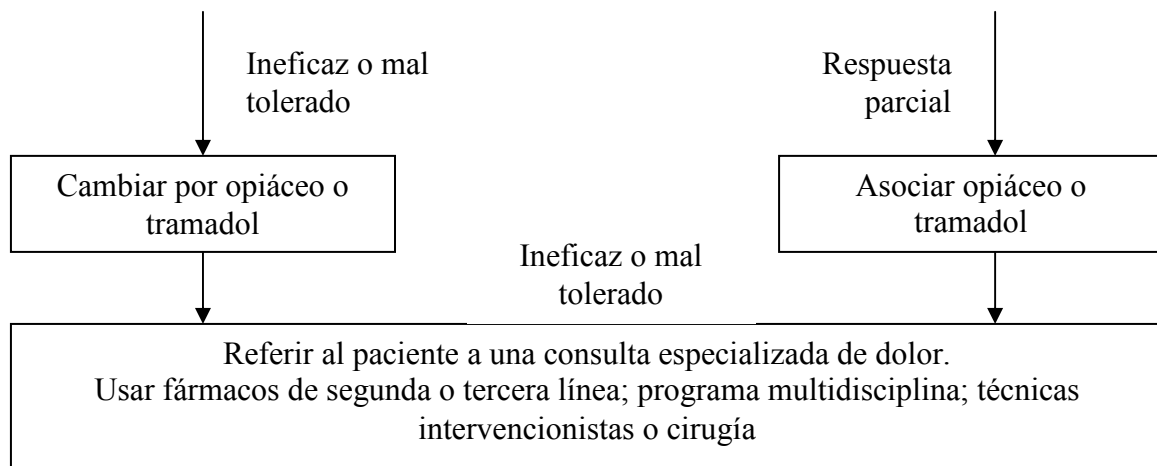
Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. Conferencia de consenso. Martínez-Salio A, Gómez de la Cámara A, Ribera Canuda MV, Montero Homs J, Blanco Tarrío E, Collado Cruz A et al. Med Clin (Barc) 2009; 133 (16): 629-639.

L'any 2009 es publica a la revista Medicina Clínica una conferència de consens sobre el diagnòstic i tractament del dolor neuropàtic, en la qual van participar membres de 7 societats científiques diferents:

- Sociedad Española de Neurología
- Sociedad Española del Dolor
- Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
- Sociedad Española de Reumatología (SER)
- Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina física (SERMEF)
- Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC)
- Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT)

La proposta general que es fa del tractament es:





Segons els comentaris que se'n fan:

- En el tractament de les polineuropaties doloroses (inclosa la polineuropatia diabètica) el tractament de primera línia ha de ser: O un antidepressiu tricíclic com amitriptilina O un antiepilèptic-lligand del canal de calci $\alpha 2\delta$ com gabapentina o pregabalina (grau de recomanació A). Es proposa com a alternativa l'ús dels inhibidors de la recaptació de la serotonina i noradrenalina com venlafaxina o duloxetina, que poden presentar menys eficàcia però que tenen un millor perfil de seguretat en pacients grans o amb risc cardiovascular (grau de recomanació A).

Com a tractament de 2^a línia es recomana fer servir tramadol o un opiaci (oxicodona) (grau de recomanació A) o antiepilèptics com oxcarbacepina o lamotrigina (grau de recomanació B). Com a tractament de 3^a línia es podria fer servir analgèsics tòpics com capsaicina o lidocaina (grau de recomanació C)

Aquest esquema de tractament en les polineuropaties doloroses podria no ser vàlid en el cas de la neuropatia per infecció del VIH i en la neuropatia induïda per quimioteràpia.

- En el tractament de la neuràlgia post-herpètica, la recomanació es fer servir com a 1^a línia de tractament un antidepressiu tricíclic com amitriptilina O un antiepilèptic com gabapentina O pregabalina (grau de recomanació A)

La 2^a línia seria per a l'ús dels opiacis (grau de recomanació A).

La lidocaïna tòpica presenta una eficàcia més petita però té una tolerància millor en pacients amb alodinia, gent gran o àrees doloroses de petit tamany (grau de recomanació B)

Una 3^a línia d'actuació podria ser fer servir capsaicina, tramadol o àcid valproic (grau de recomanació B).

- En el tractament de la neuràlgia del trigemin es recomana fer servir com a primera opció la carbamacepina (grau de recomanació A). Com a alternativa es podria fer servir la oxcarbacepina (sobretot en gent gran) (grau de recomanació B). Com a fàrmacs de 2^a línia en els pacients que no toleren les dos alternatives prèvies estan el baclofè, la lamotrigina i la fenitoina (grau de recomanació C). En determinats casos podria estar indicat el tractament quirúrgic.
- En el cas del tractament del dolor central, existeixen pocs assajos, i de forma genèrica es recomana fer servir els mateixos fàrmacs que el cas del dolor neuropàtic perifèric: amitriptilina, gabapentina, pregabalina o fins i tot la lamotrigina (grau de recomanació B). En una línia posterior de tractament es podrien fer servir els opiacis (grau de recomanació C). En el cas de dolor associat a la espasticitat per esclerosi múltiple en podrien fer servir derivats de cannabinoides (grau de recomanació A).

El nivell d'evidència i el grau de recomanació fa servir la mateixa metodologia que en el cas del NICE, és a dir, segons les recomanacions generals de la metodologia per a la redacció de guies de pràctica clínica del sistema nacional de salut:

Nivells d'evidència	
1 ⁺⁺	Metanàlisi de gran qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics aleatoritzats o assajos clínics aleatoritzats amb molt poc risc de biaix
1 ⁺	Metanàlisi de gran qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics aleatoritzats o assajos clínics aleatoritzats amb poc risc de biaix
1 ⁻	Metanàlisi de gran qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics aleatoritzats o assajos clínics aleatoritzats amb alt risc de biaix
2 ⁺⁺	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos-controls; o estudis de cohorts o de casos-controls d'alta qualitat, amb molt poc risc de biaix de confusió o atzar, i una elevada probabilitat de que la relació sigui causal
2 ⁺	Estudis de cohorts o de casos-controls ben realitzats, amb poc risc de biaix de confusió o atzar, i

	una moderada probabilitat de que la relació sigui causal.
2 ⁺	Estudis de cohorts o de casos-controls amb alt risc de biaix.
3	Estudis no analítics, com els informes de casos o sèries de casos.
4	Opinió d'experts

Grau de les recomanacions	
A; evidència elevada	- com a mínim un metanàlisi, o un assaig clínic aleatoritzat de la categoria 1⁺⁺ que sigui directament aplicable a la població diana, o - una revisió sistemàtica o un assaig clínic aleatoritzat o un volum d'evidència amb estudis categoritzats com 1⁺, que sigui directament aplicable a la població diana i demostrï consistència en els resultats.
B; evidència moderada	- un volum d'evidència que inclogui estudis qualificats com 2⁺⁺, que siguin directament aplicables a la població diana i que demostrï globalment consistència en els resultats, o - extrapolació d'estudis qualificats com a 1⁺⁺ o 1⁺
C; evidència baixa	- un volum d'evidència que inclogui estudis qualificats com 2⁺ i que siguin directament aplicables a la població diana i que demostrin globalment consistència en els resultats, o - extrapolació dels estudis qualificats com 2⁺⁺
D; sense evidència adequada	- estudis representatius dels nivells 3 i 4 - extrapolació dels estudis qualificats com 2⁺ - consens formal.

Comentaris:

- L'esquema de tractament proposat per les diferents societats científiques espanyoles són semblants a les proposades pel NICE, però deixen la possibilitat de triar el fàrmac de la família farmacològica.

Així no es posicionen si començar amb un antidepressiu tricíclic o un antiepilèptic, i l'elecció s'haurà de fer tenint en compte el perfil d'efectes adversos de cada fàrmac i la situació del pacient.

De la mateixa forma no recomana fer servir gabapentina o pregabalina.

En aquest sentit cal recordar que existeixen assajos clínics que avaluïn de forma directa gabapentina vs pregabalina; o amitriptilina vs pregabalina.

- En cas de resposta parcial al tractament es pot afegir un fàrmac d'una família que no s'hagi fet servir. Si la resposta es parcial i/o no hi ha, i s'acompanya de efectes adversos cal canviar per un fàrmac que no s'hagi fet servir prèviament

- Es recomana fer servir com a 3^a línia de tractament tramadol (al igual que les guies NICE) o un opiaci (en les guies NICE només es recomana que aquesta prescripció derivi d'una unitat especialitzada en el tractament del dolor) que segons l'esquema general no defineix quin opiaci, tot i que el text recomana oxicodona.
En aquest sentit cal recordar que segons el NICE només tramadol i morfina tenen els estudis suficients com per ser recomanats com a opiacis en el tractament del dolor neuropàtic.

Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. Review. Baron R, Binder A, Wasner G. Lancet Neurol 2010; 9: 807-19.

L'any 2010 s'ha publicat aquesta revisió del tractament en la revista mèdica especialitzada *Lancet Neurology*. No correspon a un document de consens de cap societat científica, però aporta una revisió actualitzada de l'evidència disponible.

Consideracions generals:

- diagnòstic acurat que permeti dins del possible tractar la causa de l'origen del dolor neuropàtic (diabetes i compressió local d'un nervi)
- cal informar i educar correctament als pacients. Assolir una reducció del dolor del 30 % està generalment acceptat com un objectiu clínicament important.
- Les situacions d'ansietat i depressió poder dificultar el tractament i deuen de ser identificades i tractades específicament.
- Un abordatge multidisciplinar amb diferents teràpies, no sols farmacològiques, s'han de contemplar.

Entre les diferents opcions terapèutiques es recomana:

- L'ús dels antidepressius tricíclics (nortriptilina i desipramina) es poden recomanar per a la neuropatia diabètica i la neuràlgia posttherpètica (grau de recomanació A); i per al dolor central post-ictus, dolor central post-dany espinal, i per la radiculopatia crònica (grau de recomanació B).
- Els inhibidors de la recaptació de la serotonina i noradrenalina (duloxetina i venlafaxina) són considerats com igual de vàlids per al tractament de la neuropatia diabètica (grau de recomanació A).
- La gabapentina està recomanada per al tractament de la neuropatia diabètica, la neuràlgia posttherpètica i dolor neuropàtic associat al càncer (grau de recomanació A).
- La pregabalina està recomanada per al tractament de la neuropatia diabètica, la neuràlgia posttherpètica i el dolor central post-dany espinal (grau de recomanació A).
- Es pot fer servir la lidocaïna al 5% en pegats en el tractament de la neuràlgia posttherpètica (grau de recomanació A)

- Els opiacis (morfina, oxicodona i metadona) es poden fer servir en el tractament de la neuropatia diabètica, la neuràlgia postherpètica, dolors de causa central, i dolor del membre fantasma (grau de recomanació A). Es pot fer servir en el tractament de la radiculopatia crònica (grau de recomanació B)
- El tramadol es pot fer servir en el tractament de la neuropatia diabètica i el dolor del membre fantasma (grau de recomanació A). També en el dolor neuropàtic associat al càncer i al dolor central post-dany espinal (grau de recomanació B).

El grau de recomanació A correspon a: “bona evidència científica que suggereix que els beneficis del tractament superen els riscos potencials”.

El grau de recomanació B correspon a: “alguna evidència científica que suggereix que els beneficis del tractament superen els riscos potencials”.

Comentaris:

- El sistema de recomanació dista dels emprats tant pel NICE com per la conferència de consens espanyola, pel que les seves recomanacions s’han de prendre amb reserva
- No es fa una recomanació sistemàtica de quin medicaments s’han de fer servir en 1^a, 2^a o tercera línia, i només s’informa de les diferents possibilitats que ofereixen.
- Destaca que com a antidepressius tricíclics no recomanin l’ús d’amitriptilina, que és del que es disposa major evidència, i si de nortriptilina o desipramina (no comercialitzat a Espanya).
- Posen en el mateix nivell i amb el mateix potencial d’utilitats la venlafaxina com la duloxetina, cosa que ja fan les recomanacions espanyoles però que obvien les guies NICE.
- Gabapentina i pregabalina es podrien fer servir per igual en el tractament de la neuropatia diabètica com en la neuràlgia post-herpètica (igual que les recomanacions espanyoles) sense decantar-se a favor de la pregabalina (com fan les guies NICE).
- Considera equivalents els opiacis (morfina, oxicodona i metadona) en el tractament del dolor neuropàtic.

The Mayo Clinic Proceedings. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Hannpää ML et al. Mayo clin Proc 2010; 85(3)(suppl):S3-S14.

L'any 2010 s'han publicat les recomanacions fetes des de la Clinica Mayo (USA) en que es fa una revisió i adaptació del "Neuropathic pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain; Guidelines".

Consideracions respecte dels diferents grups farmacològics avaluats:

- Antidepressius
 - Diferents assajos han demostrat la utilitat dels antidepressius tricíclics en diferents condicions de dolor neuropàtic a excepció de la neuropatia associada al VIH i la neuropatia associada a la quimioteràpia.
 - Pot afegir una eficàcia addicional en els pacients que presenten símptomes de depressió, però la seva utilitat també s'assoleix si no es presenten aquests símptomes.
 - Poden presentar efectes anticolinèrgics (sequedat bucal, hipotensió ortostàtica, restrenyiment o retenció urinària) que es poden controlar administrant per la nit o canviant per una antidepressiu tricíclic amina-sekundària com la nortriptilina. Cal fer servir amb precaució en pacients amb malalties isquèmiques i alteracions de la conducció cardíaca degut a la seva toxicitat cardíaca.
 - Duloxetina només ha mostrat certa eficàcia en el tractament de la neuropatia diabètica, en un assaig obert d'un any de durada.
 - Venlafaxina ha mostrat eficàcia tant en el dolor neuropàtic com en altres polineuropaties (però no en la neuràlgia postherpètica).
 - Tots dos (duloxetina i venlafaxina) presenten millor perfil d'efectes adversos comparat amb els antidepressius tricíclics.

- Lligands del canal de Ca^{2+} $\alpha 2\text{-}\delta$ (antiepilèptics gabapentina i pregabalina):
 - Tots dos fàrmacs han estat provats en diferents condicions de dolor neuropàtic (comparats amb placebo). Tots dos poden presentar potencials interaccions medicamentoses i requereixen ajust de la dosis en cas d'insuficiència renal. Gabapentina presenta una farmacocinètica no linear degut a la saturació de l'absorció.
 - Es remarca que pregabalina té una tolerància i eficàcia similar a gabapentina (tot i que la pregabalina podria assolir un control de l'analgèsia de forma més ràpida que la gabapentina)

Es proposa el següent esquema de tractament:

1r pas:

- tractament específic de la causa del dolor neuropàtic (si aplica)
- fer servir 1 o la combinació de:
 - antidepressiu tricíclics o venlafaxina/duloxetina
 - gabapentina / pregabalina
 - en pacients amb neuràlgia post-herpètica localitzada: lidocaïna tòpica ($\pm$ algun dels altres medicaments)
 - en pacients amb dolor neuropàtic agut, dolor neuropàtic associat al càncer, episodis d'exacerbacions, fer servir tramadol o analgèsics opiacis sols o en combinació amb algun dels altres medicaments.

2n pas:

(Reavaluació del dolor i de la qualitat de vida)

- Si assoliment d'una reducció del dolor ≥ 30 % i tolerància als efectes adversos, continuar amb el mateix tractament.
- Si assoliment d'una reducció parcial del dolor ≤ 30 %, afegir algun altre fàrmac diferent.
- Si no assoliment de reducció del dolor, canviar de fàrmac

3r pas:

- Si no assoliment de control del dolor amb combinació de diferents fàrmacs, remetre a unitat especialitzada en control del dolor.

Table 1 Classification of evidence for drug treatments in commonly studied neuropathic pain conditions and recommendations for their use. Treatments are presented in alphabetical order. Only drugs used in repeated dosages and available or soon to be available for use are shown here (with the exception of treatments with long-lasting effects such as capsaicin patches). Drugs marked with an asterisk were found effective in single class II or III studies and are generally not recommended.						
Etiology	Level A Rating for Efficacy	Level B Rating for Efficacy	Level C Rating for Efficacy	Level A/B Rating for Inefficacy or Discrepant Results	Recommendations as First-Line Treatment	Recommendations as Second- or Third-Line Treatment
Diabetic neuropathy ¹	Duloxetine Gabapentin-morphine Gabapentin Oxycodone Pregabalin TCAs ² Tramadol alone or with acetaminophen Venlafaxine ER	Botulinum toxin* Dextromethorphan Gabapentin-venlafaxine* Levodopa*	Carbamazepine Phenytoin	Capsaicin cream Lacosamide Lamotrigine Memantine Mexiletine Mianserin Oxcarbazepine SSRIs Topical clonidine Topiramate Valproate Zonisamide	Duloxetine Gabapentin Pregabalin TCAs Venlafaxine ER	Opioids Tramadol ³
Postherpetic neuralgia	Capsaicin 8% patch Gabapentin Lidocaine plasters Opioids (morphine, oxycodone, methadone) Pregabalin TCAs ²	Capsaicin cream Valproate*		Benzydamine (topical) Dextromethorphan Fluphenazine Memantine Lorazepam Mexiletine Tramadol	Gabapentin Pregabalin TCAs Lidocaine plasters ⁴	Capsaicin Opioids
Central pain ⁵	Cannabinoids (oromucosal, oral) (MS) Pregabalin (SCI)	Lamotrigine (CPSP) TCAs (SCI, CPSP) Tramadol (SCI)* Opioids		Carbamazepine Gabapentin Duloxetine (found effective in allodynia in one study) Lamotrigine in SCI (except in patients with allodynia in one study) Levetiracetam Mexiletine S-ketamine iont. Valproate	Gabapentin Pregabalin TCAs	Cannabinoids (MS) Lamotrigine Opioids Tramadol (SCI)
Source: Adapted from Attal et al. 2010.⁷ Abbreviations: iont.: iontophoresis; CPSP: central poststroke pain; ER: extended release; MS: multiple sclerosis; NK1: neurokinin 1; PHN: postherpetic neuralgia; SCI: spinal cord injury; TCAs: tricyclic antidepressants. ¹ Only TCAs, tramadol, and venlafaxine were studied in nondiabetic neuropathies. ² TCAs include amitriptyline, clomipramine, nortriptyline, desipramine, and imipramine. ³ Tramadol is recommended first line in patients with acute exacerbations of pain, especially for the tramadol/acetaminophen combination. ⁴ Lidocaine is recommended first line mainly in elderly patients. ⁵ Cannabinoids and lamotrigine are proposed for refractory cases.						

Adicionalment, el grau d'evidència de les diferents opcions terapèutiques, i les recomanacions de la 1^a, 2^a i 3^a línia.

Comentaris:

- De forma similar a revisions prèvies (consens espanyol; revisió *Lancet Neurology*) es proposa com a 1^a línia de tractament i a la mateixa alçada els antidepressius tricíclics i els antiepilèptics (gabapentina / pregabalina) sense decantar-se per un

dels dos, al igual que no es posa per davant pregabalina que gabapentina (com ho fa les guies NICE).

- En el tractament de la neuropatia diabètica duloxetina està considerat un tractament igual de vàlid que la venlafaxina (a diferència que les guies NICE).
- En quant a l'elecció dels opiacis majors, es donen com a equivalents la morfina, l'oxicodona i la metadona (de la mateixa forma que fa la revisió *Lancet Neurology*).

EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS et al. European Journal of Neurology 2010; 17:1113-1123.

L'any 2010 s'han actualitzat les guies de la societat europea que dataven de l'any 2005. Es va fer una revisió de l'evidència disponible segons els estudis publicats a la base de dades de la *Cochrane* i en *Medline*.

Així s'exposa que la gran majoria dels assajos clínics son duts a terme en pacients amb neuropatia diabètica i amb neuràlgia post-herpètica i que el tractament d'elecció amb un grau d'evidència A inclou els antidepressius tricíclics, pregabalina, gabapentina, tramadol i opiacis, duloxetina, venlafaxina i; lidocaïna i capsaïcina pegats (en determinades condicions). En quant a l'evidència per a la teràpia combinada, aquesta inclou principalment el tractament amb antidepressius tricíclics + gabapentina i gabapentina + opiacis.

Com a conclusions generals exposen que existeixen poc estudis comparatius de llarga durada i que calen que els futurs assajos clínics també tinguin en compte les comorbiditats i la qualitat de vida entre altres variables.

Les recomanacions particulars que fan per al tractament de polineuropatia (incloent-hi la neuropatia diabètica) es fer servir com a 1^a línia de tractament: antidepressius tricíclics o gabapentina/pregabalina o duloxetina/venlafaxina. Com a 2^a línia de tractament es recomana el tramadol (sobretot en els períodes d'exacerbacions). Com a 3^a línia de tractament es recomana fer servir derivats opiacis.

Les recomanacions particulars que fan per al tractament de la neuràlgia post-herpètica es fer servir com a 1^a línia de tractament: antidepressius tricíclics o gabapentina/pregabalina. Els pegats de lidocaïna es podrien considerar en el cas d'afectació local amb alodínia i si es existeix intolerància a la via (sobretot en gent gran). L'ús d'opiacis o capsaïcina es recomana com a una 2^a línia de tractament.

Aetiology	Level A rating for efficacy	Level B rating for efficacy	Level C rating for efficacy	Level A/B rating for inefficacy or discrepant results	Recommendations for first line	Recommendations for second or third line
Diabetic NP ^a	Duloxetine Gabapentin-morphine TCA Gabapentin Nicotine agonist** Nitrate derivatives** Oxycodone Pregabalin TCA ^b Tramadol alone or with acetaminophen Venlafaxine ER	Botulinum toxin* Dextromethorphan Gabapentin/venlafaxine* Levodopa*	Carbamazepine Phenytoin	Capsaicin cream Lacosamide Lamotrigine Memantine Mexiletine Mianserin NK1 antagonist** Oxcarbazepine SSRI Topical clonidine Topiramate Valproate Zonisamide	Duloxetine Gabapentin Pregabalin TCA Venlafaxine ER	Opioids Tramadol ^c
PHN	Capsaicin 8% patch** Gabapentin Gabapentin ER** Lidocaine plasters Opioids (morphine, oxycodone, methadone) Pregabalin TCA ^b	Capsaicin cream Valproate*		Benzylamide topical Dextromethorphan Fluphenazine Memantine Lorazepam Mexiletine COX-2 inhibitor** Tramadol	Gabapentin Pregabalin TCA Lidocaine plasters ^d	Capsaicin Opioids
Classical trigeminal neuralgia	Carbamazepine	Oxcarbazepine	Baclofen* Lamotrigine* Pimozide* Tizanidine*		Carbamazepine Oxcarbazepine	Surgery
Central pain ^e	Cannabinoids (oro-mucosal **, oral) (MS) Pregabalin (SCI)	Lamotrigine (CPSP) TCA (SCI, CPSP) Tramadol (SCI)* Opioids		Carbamazepine Gabapentin Lamotrigine (SCI) Levetiracetam Mexiletine S-ketamine iomt. Valproate	Gabapentin Pregabalin TCA	Cannabinoids (MS) Lamotrigine Opioids Tramadol (SCI)

^aDiabetic neuropathy was the most studied. Only TCA, tramadol and venlafaxine were studied in non-diabetic neuropathies. ^bAmitriptyline, clomipramine (diabetic neuropathy), nortriptyline, desipramine, imipramine. ^cTramadol may be considered first line in patients with acute exacerbations of pain especially for the tramadol/acetaminophen combination. ^dLidocaine is recommended in elderly patients (see section 2). ^eCannabinoids (positive effects in MS) and lamotrigine (positive effects in CPSP but negative results in MS and SCI except in patients with incomplete lesion and brush-induced allodynia in one study based on post hoc analysis) are proposed for refractory cases. iomt., iontophoresis; CPSP, central post-stroke pain; ER, extended release; MS, multiple sclerosis; PHN, post-herpetic neuralgia; SCI, spinal cord injury; TCA, tricyclic antidepressants; SSRI, Selective serotonin reuptake inhibitor.

Tanmateix es fa una catalogació dels diferents grups terapèutics en funció de la seva eficàcia:

Fàrmac	NNT (IC 95 %) per assolir una resposta de dolor en el 50 % dels pacients amb neuropatia diabètica	NNT (IC 95 %) per assolir una resposta de dolor en el 50 % dels pacients amb neuràlgia post-herpètica
ANTIDEPRESSIUS		
Antidepressius tricíclics	2,1 (1,8 – 2,6)	2,6 (2,1 – 3,5)
Venlafaxina	4,6 (2,0 – 10,6)	

Duloxetina	5,2 (3,7 – 8,5)	
ANTIEPILEPTICS		
Oxcarbazepina	5,9 (3,2 – 42,2)	
Lamotrigina	4,0 (2,1 – 42,0)	
Topiramato	7,4 (4,3 – 28,5)	
Gabapentina	3,9 (3,2 – 5,1)	4,4 (3,3 - 6,1)
Pregabalina	3,9 (3,2 – 5,1)	4,9 (3,7 – 7,6)
ANALGÈSICS OPIACIS		
Tramadol	3,4 (2,3 – 6,4)	4,8 (2,6 – 26,9)
Oxycodona	2,6 (1,9 – 4,1)	

Així, de forma semblant a com indiquen altres guies prèvies, la Societat Europea de Neurologia recomana o un antidepressiu tricíclic o un antiepilèptic, posant a la mateixa alçada de tractament la gabapentina i la pregabalina. No obstant, cal destacar que en principi i segons els seus propis resultats els antidepressius tricíclics ofereixen major eficàcia que els antiepilèptics (NNT es més baixa en antidepressius que en antiepilèptics). També destacar que, tot i que en el tractament de la neuropatia diabètica, la gabapentina i la pregabalinina, haurien d'oferir les mateixes garanties (mateixa NNT), en el cas de la neuràlgia post-herpètica, es beneficiarien més els pacients tractats amb gabapentina (presenta una NNT més baixa que la gabapentina).

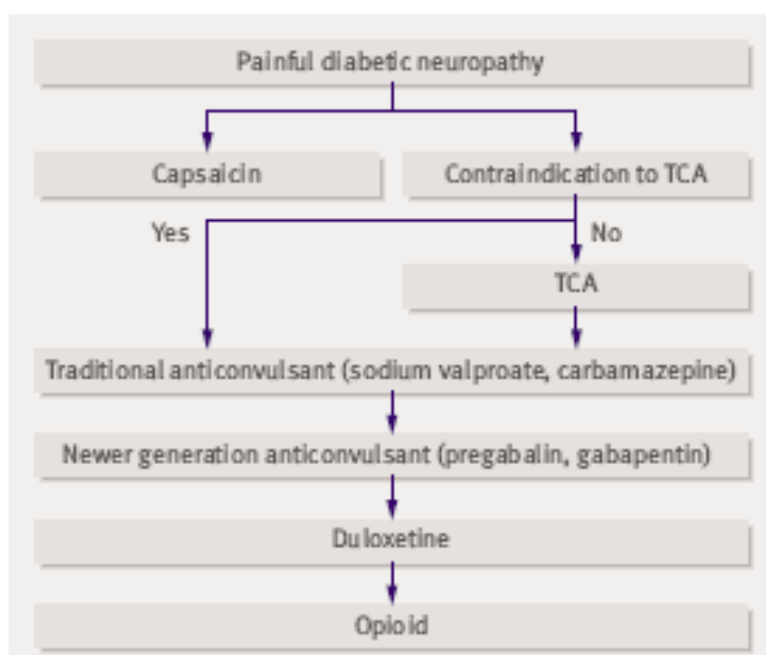
Situació similar passa amb la duloxetina i la venlafaxina en el tractament de la neuropatia diabètica (no existeixen estudis comparatius directes) i es recomanen per igual, però la comparació indirecta indica que la venlafaxina podria ser més efectiva (NNT més baixa).

Wong MC, Chung JWY, Wong TKS. Effects of treatment for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. BMJ 2007; 335: 87-97

- Tracta d'una revisió sistemàtica basada en tots els assajos clínics publicats en bases de dades (Medline i Cochrane entre d'altres) en base al qual i segons els resultats d'eficàcia es proposa un algoritme d'acció.
- Els resultats mostren:

Fàrmacs seleccionats	Variable: eficàcia en la reducció del dolor en un 50 %. Resultats expresats en <i>Odds Ratio</i> (IC 95 %)
Antiepilèptics tradicionals	5,3 (1,8 – 16,0)
Nous antiepilèptics (pregabalina, gabapentina)	3,2 (2,3 – 4,7)
Antidepressius tricíclics	22,2 (5,8 – 84,7)
Duloxetina 60 mg/dia	2,5 (1,7 – 3,8)
Duloxetina 120 mg/dia	2,1 (1,0 – 4,3)

- En base a aquests resultats proposen el següent algoritme d'actuació:



RESUM DELS DIFERENTS ESTUDIS BÀSICS I REVISIONS SISTEMÀTIQUES / METANÀLISIS.

Estudis d'amitriptilina

- L'ús dels antidepressius tricíclics van ser de les primeres opcions terapèutiques emprades en el tractament del dolor neuropàtic en diferents condicions (neuropàtia diabètica; neuràlgia post-herpètica; neuropàtia associada al VIH, al càncer, a ictus, al membre fastasma).
- Molts dels estudis són antics, comparats amb placebo i amb un número de participants relativament petit. Amitriptilina és el fàrmac que més evidència posseeix, si bé també existeixen estudis amb nortriptilina i imipramina (no s'inclouen donat que no disposen de la indicació aprovada en fitxa tècnica).
- Diverses revisions i metanàlisi s'han realitzat agrupant els diversos estudis realitzats.

Així una revisió *Cochrane* [11] que inclou la revisió de 61 estudis (del total de diferents famílies d'antidepressius) amb l'avaluació de 20 antidepressius diferents en un total de 3293 pacients. 33 d'aquests estudis van correspondre a antidepressius tricíclics, dels quals 17 van tenir com a variable primera de la mesura dels resultats la milloria global del pacient o l'escala d'alleugeriment del dolor, mostrant que el risc de benefici per a l'efectivitat general va ser de $RR = 2,1$ (IC 95%: 1,8 – 2,5). Així el tractament actiu va ser significativament millor que placebo en 13 dels 17 estudis (en neuropatia diabètica, neuràlgia post-herpètica, dolor facial atípic, neuropatia d'origen traumàtic-quirúrgic-infecció, dolor central i polineuropatia). En 2 dels estudis en pacients amb VIH no es va trobar diferències entre el tractament actiu i el placebo, així com en un estudi de dolor crònic sense causa orgànica específica ni en un estudi amb dolor post-ictus.

En general la NNT per a l'efectivitat (definida com alleugeriment moderat del dolor) va ser de 3,6 (IC 95% 3 – 4,5), diferenciant:

Amitriptilina (10 estudis; 588 pacients; dosi mitja de 150 mg/dia): $NNT = 3,1$

Desipramina (no comercialitzada a Espanya): $NNT = 2,6$

Imipramina (3 estudis; 114 pacients): $NNT = 2,2$

Estudis d' amitriptilina vs placebo:

Referència	Tipus d'estudi, objectius	Població d'estudi	Pautes de tractament	Variable de mesura	Resultats
Pacients amb neuràlgia post-herpètica					
Bowsher et al; [1]	Assaig clínic aleatoritzat, doble-cec i placebo controlat	N = 72; Edat > 60 anys	Amitriptilina 25 mg c/24h Durada 12 setmanes	Pacients amb pèrdua de dolor. RR = 2,9 p < 0.05	Amitriptilina redueix el dolor en comparació amb placebo.
Graff-Radford et al; [2]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, placebo controlat	N = 49	Amitriptilina 12,5 – 200 mg c/24h Existeixen 3 branques més: - Placebo - Amitriptilina + flufenazina - Flufenazina Durada 8 setmanes	Mesura del dolor segons escala visual (0-10) Millora del dolor en grups amitriptilina i amitriptilina + flufenazina (p<0,05)	Amitriptilina redueix el dolor en comparació amb placebo.
Max et al; [3]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat. Disseny de grups creuats.	N = 58	Amitriptilina 12,5 – 150 mg c/24h Existeixen 2 branques més: - Lorazepam 0,5 – 6 mg - Placebo Durada 6 setmanes	Mesura del dolor segons escala categòrica Millora del dolor d'amitriptilina vs lorazepam i placebo	Amitriptilina redueix el dolor en comparació amb placebo i lorazepam
Pacients amb neuropatia per dany espinal					

Cardenas et al; [4]	Assaig clínic aleatoritzat, simple cec, i placebo controlat.	N = 84	Amitriptilina 10 – 125 mg c/24h Existeixen 2 branques més: - benztropina - Placebo Durada 6 setmanes	Mesura del dolor segons escala visual (0-10) Sense diferències en les branques de tractament	No suport per fer servir amitriptilina en el dolor neuropàtic per dany espinal
Pacients amb neuropatia associada al càncer					

Kalso et al; [5]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, placebo controlat i de disseny creuat.	N = 15	Amitriptilina 25 – 100 mg c/24h Durada de 4 setmanes per cada branca (+2 de període de rentat farmacològic)	Mesura del dolor segons escala visual numèrica VASpi Basal: 3,3 Placebo: 2.6 Amitrip. 50: 1,8 Amitrip. 100: 0,2 P < 0,05 (amitrip vs placebo)	Amitriptilina redueix el dolor en comparació amb placebo.
Kautio et al; [6]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, placebo controlat.	N = 44	Amitriptilina 10 – 50 mg c/24h Durada 8 setmanes	Mesura del dolor segons escala VRS (5 punts verbal rating scale) Sense diferències en les branques de tractament	No suport per fer servir amitriptilina en el dolor neuropàtic per quimioteràpia
Pacients amb neuropatia associada al VIH					
Kiebertz et al; [7]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, placebo controlat	N = 145	Amitriptilina 25 – 100 mg c/24h Existeixen 2 branques més: - mexiletina - Placebo	Mesura del canvi del dolor segons escala 0 -10 Placebo: -0,20 Amitriptilina: -0,31 Mexiletina: -0,23	NO van existir diferències estadísticament significatives entre les branques de tractament i el placebo.
Pacients amb neuropatia post-ictus					

Leijon and Boivie; [8]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, placebo controlat i de disseny creuat. Control amb branca activa amb carbamazepina	N = 15	Amitriptilina 25 – 75 mg c/24h Carbamazepina 200-800 mg c/24h. Durada de 4 setmanes per cada branca (+1 de període de rentat farmacològic)	Mesura del dolor segons escala verbal 0 -5 10 dels 15 pacients van respondre a amitriptilina 4 de 15 pacients van respondre a carbamazepina.	Amitriptilina és efectiva en el tractament del dolor neuropàtic post-ictus.
Pacients amb neuropatia pel membre fantasma					
Robinson et al; [9]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, placebo-actiu controlat	N = 39	Amitriptilina 10 – 125 mg c/24h Placebo de benztropina Durada 6 setmanes	Mesura del canvi del dolor segons escala 0 -10 Sense diferències	NO van existir diferències estadísticament significatives entre les branques de tractament i el placebo.
Pacients amb polineuropatia					

Vrethem et al; [10]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, placebo controlat i de disseny creuat. Amb control amb branca de maprotelina	N = 33	Amitriptilina 25 – 75 mg c/24h Durada de 4 setmanes per cada branca (+1 de període de rentat farmacològic)	Mesura del canvi del dolor segons escala verbal 0 -10 Mesura segons <i>pain relief scale</i> (0 – 5) 22 de 33 pacients amb amitriptilina 14 de 33 pacients amb maprotelina 8 de 33 pacients amb placebo assoleixen resultats satisfactoris. Estadísticament les 2 branques de tractament son superiors a placebo; i amitriptilina > maprotelina (p <0,005) Els resultats de l'escala <i>pain relief scale</i> mostra millores del tractament actiu vs placebo; però no entre ells.	Es fa un subanàlisi entre pacient diabètics i no diabètics que no mostra diferències en el resultat.
------------------------	---	--------	--	--	--

1. Bowsher D (1997) The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Pain & Symptom Management* 13: 327–31.
2. Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN (2000) Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clinical Journal of Pain* 16: 188–92
3. Max MB, Schafer SC, Culnane M et al. (1988) Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 38: 1427–32
4. Cardenas DD, Warms CA, Turner JA et al. (2002) Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 96: 365–73.
5. Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ (1996) Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 64: 293–302
6. Kautio AL, Haanpaa M, Saarto T et al. (2008) Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management* 35: 31–9
7. Kieburtz K, Simpson D, Yiannoutsos C et al. (1998) A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *Neurology* 51: 1682–8
8. Leijon G, Boivie J (1989) Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 36: 27–36
9. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM et al. (2004) Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 85: 1–6
10. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H et al. (1997) A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clinical Journal of Pain* 13: 313–23
11. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressivos para el dolor neuropático (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Estudis de gabapentina

- Gabapentina va obtenir l'aprovació de l'EMEA per al seu ús en el dolor neuropàtic l'any 2005, tot i que prèviament ja existia prou evidència de la seva eficàcia, tot i no disposar-se de l'informe oficial d'avaluació que fa aquesta agència dels nous medicaments (EPAR).

Així es disposen de diferents assajos clínics (mostrats a la taula) en diferents condicions clíniques (neuràlgia post-herpètica, neuropatia diabètica, dolor per membre fantasma, dany espinal, neuropatia associada al VIH o a la quimioteràpia). Aquests assajos són comparatius amb placebo, i també existeixen estudis comparatius amb amitriptilina (comentat en un altre apartat).

De forma general, les branques de tractament amb gabapentina (respecte placebo) mostren superioritat en el tractament i disminució significativa clínicament, principalment en la neuràlgia post-herpètica i la neuropatia diabètica, del dolor. Els resultats són més qüestionables en el dolor d'altre tipus d'origen com aquell que és de tipus central, secundari a la quimioteràpia o la del membre fantasma.

- Existeix una revisió *Cochrane* [13] que inclou la revisió conjunta de 14 estudis amb 1398 pacients amb diverses condicions de dolor (neuràlgia post-herpètica, neuropatia diabètica, dolor neuropàtic associat al càncer, dolor del membre fantasma, sde de Guillem Barré, dany espinal, i dolor mixte). La revisió conclou que la NNT per a la milloria del dolor és de 4,3 (IC 95 %: 3,5 – 5,7). Així un 42 % dels pacients amb gabapentina obtenen algun tipus de millora comparat amb un 19 % del placebo. Els resultats específics per a la neuropatia diabètica són de NNT = 2,9 (IC 95 % 2,2 – 4,3) i en la neuràlgia post-herpètica NNT = 3,9 (IC 95 % 3,0 – 5,7).

Estudis de gabapentina (GBP) vs placebo:

Referència	Tipus d'estudi, objectius	Població d'estudi	Pautes de tractament	Variable de mesura	Resultats
Pacients amb neuropatia diabètica					

Backonja et al; [1]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat.	N = 165	Gabapentina 900 - 3600 mg c/24h Durada 8 setmanes	Mesura del dolor segons escala <i>Likert</i> (0-11) GBP inicial: 6,4 GBP final: 3,9 Plac inicial: 6,5 Plac final: 5,1 Diferència $p < 0,001$ GBP: 17 % abandonaments Placebo: 20 % abandonaments	L'estudi mostra que gabapentina és superior a placebo en el control del dolor.
Simpson et al; [2]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat. (Posteriorment existeix una 2 ^a fase d'avaluació en que es compara afegir venlafaxina a gabapentina vs placebo)	N = 60	Gabapentina fins 3600 mg c/24h Durada 8 setmanes	Mesura del dolor segons escala <i>Likert</i> (0-11) GBP inicial: 6,4 GBP final: 4,0 Plac inicial: 6,5 Plac final: 6,0 Diferència $p < 0,01$ GBP + plac ini: 6.5 GBP + plac fi: 6.0 GBP + VNLX ini:6.4 GBP + VNLX fi: 4.4 Diferència $p < 0.001$	Gabapentina és eficaç en el tractament del dolor neuropàtic. En els pacients en que la gabapentina sola no és eficaç, la combinació de gabapentina i venlafaxina mostra ser eficaç.
Pacients amb neuràlgia post-herpètica					

Rice and Maton et al; [3]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat	N = 334	Gabapentina: 1800 – 2400 mg c/24h Durada 7 setmanes	Mesura del canvi del dolor es escala visual. GBP 1800: -34,5 % GBP 2400: -34,4 % Placebo: -15,7 % P < 0,001	L'estudi mostra que gabapentina és superior a placebo en el control del dolor.
Rowbotham et al; [4]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat.	N = 229	Gabapentina fins 3600 mg c/24h Durada 8 setmanes	Mesura del dolor segons escala <i>Likert</i> (0-11) GBP inicial: 6.3 GBP final: 4.2 Placebo inicial: 6.5 Placebo final: 6.0 P < 0,001 GBP: 22,2 % d'abandonaments Placebo: 18,1 % d'abandonaments	Es permet l'ús concomitant d'antidepressius tricíclics i/o mòrfics. L'estudi mostra que gabapentina és superior a placebo en el control del dolor (també millora variables secundàries – no mostrat – en quant a l'estat d'ànim i la qualitat de vida).
Pacients amb neuropatia pel membre fantasma					

Bone et al; [5]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat de disseny creuat.	N = 19	Gabapentina: 300 – 2400 mg c/24h Durada de 6 setmanes per cada branca (+1 de període de rentat farmacològic)	Mesura del canvi diari del dolor es escala visual 0-10 Δ GBP: -3,2 Δ placebo: - 1,6 P = 0,03 26,31 % d'abandonaments	Es permet l'ús de paracetamol/codeïna com a rescat d'analgèsia. Gagapentina és eficaç en el tractament del dolor del membre fantasma.
Nikolajsen et al; [6]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat	N = 46	Gabapentina: 300 – 2400 mg c/24h Durada 4 setmanes	Mesura del canvi diari del dolor es escala visual 0-10 Δ GBP: -1.5 Δ placebo: - 1,2 P = 0,60 10,86 % d'abandonaments	No diferències
Smith et al; [7]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat de disseny creuat.	N = 24	Gabapentina: 300 – 3600 mg c/24h Durada de 6 setmanes per cada branca (+5 de període de rentat farmacològic)	Mesura del canvi diari del dolor es escala visual 0-10 Δ GBP: -0,94 Δ placebo: - 0.49 P = 0,31	No diferències
Pacients amb neuropatia per dany espinal					

Levendoglu et al; [8]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat de disseny creuat.	N = 20	Gabapentina: 900 – 3600 mg c/24h Durada de 8 setmanes per cada branca (+2 de període de rentat farmacològic)	Mesura del canvi diari del dolor es escala visual 0-10 GBP inic: 8,7 GBP fi: 3,4 Plac inic: 8,7 Plac fi: 8,0 P < 0,001	Gabapentina és eficaç en el tractament del dolor neuropàtic per dany espinal.
Pacients amb neuropatia per dany associat a un nervi					
Gordh et al; [9]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat de disseny creuat.	N = 120	Gabapentina: 300 – 2400 mg c/24h Durada de 5 setmanes per cada branca (+3 de període de rentat farmacològic)	Mesura del canvi diari del dolor es escala visual 0-10 Sense diferències en la variable de dolor entre GBP i placebo 18,33 % d'abandonaments	
Pacients amb neuropatia associada al VIH					

Hahn et al; [10]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat.	N = 26	Gabapentina: 400 – 2400 mg c/24h Durada 4 setmanes	Mesura del canvi diari del dolor es escala visual 0-10 GBP inicial: 5.1 GBP final: 2.25 Placebo inicial: 4.7 Placebo final: 3.3 7,7 % d'abandonaments	Diferències significatives a favor de la GBP
Pacients amb neuropatia associada a la quimioteràpia					
Rao et al; [11]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat de disseny creat.	N = 115	Gabapentina: 300 – 2700 mg c/24h Durada de 6 setmanes per cada branca (+2 de període de rentat farmacològic)	Mesura del canvi diari del dolor segons escales NRS i ENS Sense diferències entre les dues branques de tractament (p = 0,7 i 0,2 respectivament) 40.86 % de pèrdues totals.	GBP no mostra eficàcia.
Pacients amb neuropatia mixta					
Serpell et al; [12]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat.	N = 305	Gabapentina: 900 – 2400 mg c/24h Durada 8 setmanes	Mesura del canvi diari del dolor es escala visual 0-10 Δ GBP: -1.5 Δ placebo: - 1,0 P = 0,048	Diferències lleugerament a favor de la GBP, però de dubtosa significança clínica.

				21.31 % de pèrdues totals.	
--	--	--	--	-------------------------------	--

1. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al. (1998) Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. A randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 280: 1831–6.
2. Simpson DA (2001) Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. Journal of Clinical Neuromuscular Disease 3: 53–62.
3. Rice AS, Maton S (2001) Gabapentin in postherpetic neuralgia: A randomised, double blind, placebo controlled study. Pain 94: 215–24.
4. Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al. (1998) Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA: the Journal of the American Medical Association 280: 1837–42
5. Bone M, Critchley P, Buggy DJ (2002) Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Regional Anesthesia and Pain Medicine 27: 481–6
6. Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S et al. (2006) A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. Anesthesiology 105: 1008–15
7. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA et al. (2005) Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. Journal of Rehabilitation Research & Development 42: 645–54
8. Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O et al. (2004) Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. Spine 29: 743–51
9. Gordh TE, Stubhaug A, Jensen TS et al. (2008) Gabapentin in traumatic nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center study. Pain 138: 255–66
10. Hahn K, Arendt G, Braun JS et al. (2004) A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. Journal of Neurology 251: 1260–6

11. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA et al. (2007) Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 110: 2110–8
12. Serpell MG Neuropathic pain study group (2002) Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 99: 557–66
13. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentina para el dolor agudo y crónico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

Estudis de pregabalina:

- L'eficàcia de la pregabalina en el tractament del dolor neuropàtic ha estat establert en un total de 8 assajos clínics pivotals (els presentats a l'EMEA – *european medicines evaluation agency* – per a la seva comercialització i aprovació), tots ells comparats amb placebo. Cinc d'aquests es van fer en pacients amb neuropatia diabètica, 2 en pacients amb neuràlgia post-herpètica i 1 en pacients mixtes (amb els dos tipus de patologies).
- En tots aquests assajos hi ha una valoració del dolor basal com a criteri d'inclusió (que es realitza 1 setmana abans de començar l'assaig). La variable principal de resposta és la reducció de la intensitat del dolor al final de l'estudi en base a les anotacions que realitza el pacient en el seu diari de seguiment. L'escala utilitzada per a la valoració de la intensitat del dolor es l'escala numèrica de 10 punts en la que 0 equival a absència de dolor, i 10 al màxim dolor que es pot percebre.
- Es detecten alguns problemes de disseny en els assajos: en alguns d'ells s'exclouen els pacients no responedors a gabapentina, cosa que pot condicionar el resultat, ja que aquests pacients podrien per tant respondre millor (no tindria per tant fer-la servir com a una primera línia de tractament). D'altra banda, en els estudis fets en pacients amb neuràlgia post-herpètica, es permet l'ús de diferents antidepressius, cosa que pot els resultats, ja que aquests no s'estratifiquen en funció de les diferències poblacionals.
- Quan es fa servir la variable resposta “percentatge de pacients que responen – reducció de la intensitat de dolor del 50 % -” aquesta no s'estratifica segons la intensitat base del pacient (clínicament no té la mateixa rellevància passar de 8 a 4 que de 4 a 2 en una escala de mesura de dolor, però tots 2 representen una disminució del 50 %)
- Es pot dir que, aquests assajos no aporten una informació vàlida en quant a la utilitat del fàrmac (comparació amb placebo quan a la practica real ja hi ha tractament de base, multitud de factors de confusió en els resultats).
- NO obstant en el informe d'avaluació del medicament presentat a la EMEA es presenten els resultats d'un assaig clínic en fase III amb 256 pacients amb neuropatia diabètica, en la qual es compara la pregabalina (dosis màximes amb 600 mg/dia) amb placebo i amitriptilina (75 mg/dia). Aquests resultats que no han estat publicats formalment en cap revista mèdica, però si són accessibles, mostren que la pregabalina

a dosis màximes NO obté millors resultats que el placebo, i que amb la comparació directa amb amitriptilina, aquesta obté diferències estadísticament significatives.

- Els estudis més recents, assajats en pacients amb dolor neuropàtic d'origen central, i que ha ocasionat la inclusió d'aquesta indicació en la fitxa tècnica, també mostra deficiències de disseny: estudis comparats amb placebo, tamany mostrals petits, i l'existència de diversos factors de confusió (tractaments concomitants).

Resultats de revisions sistemàtiques, metanàlisi i revisions *Cochrane*:

- L'any 2009 es publiquen els resultats d'una revisió *Cochrane* (realitzada fins al maig del 2009) que inclou un total de 19 assajos clínics aleatoritzats, doble cec, en que alguna de les variables primària o secundària fos l'avaluació del dolor. La revisió va incloure un total de 7003 pacients, en els quals es van assajar diferents dosis de pregabalina (de 75 mg fins a 600 mg diaris) i amb diferents condicions: neuropatia diabètica, neuràlgia post-herpètica, dolor neuropàtic central i fibromiàlgia.

Només les dosis de 300 a 600 mg/diaris han mostrat algun tipus d'eficàcia. El valor més baix de NNT per a assolir una reducció del 50 % del dolor va ser per a la dosi de 600 mg (NNT = 3,9; IC 95%: 3,1 – 5,1] per al tractament de la neuràlgia post-herpètica; una NNT = 5,0 (IC 95%: 4,0 – 6,6) per al tractament de la neuropatia diabètica; una NNT = 5,6 (IC 95%: 3,5 – 14) per al tractament de la neuropatia d'origen central i una NNT = 11 (IC 95%: 7,1 – 21) per al tractament de la fibromiàlgia.

Entre el 18 i el 28 % dels pacients van abandonar els estudis com a causa dels efectes adversos de la pregabalina (somnolència i mareig principalment).

La conclusió dels autors es que la pregabalina, comparada amb placebo, pot ser eficaç en el tractament del dolor neuropàtic. No obstant només una minoria obtindran beneficis significatius clínicament, mentre que la majoria només tindran beneficis trivials o abandonament del tractament com a causa dels efectes adversos. Cal individualitzar el tractament en cada cas. Així mateix no existeixen dades que reforcin l'ús de la pregabalina en el dolor agut.

Referència	Tipus d'estudi, objectius	Població d'estudi	Pautes de tractament	Variable de mesura	Resultats
Estudis realitzats en pacients amb neuropatia diabètica					

Arezzo et al; [1]	Assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo	Pacients (> 18 anys) amb neuropatia, de 1-5 anys d'evolució, amb una puntuació de dolor > 4 (0 – 10). Es permet l'ús de fins 4 gr de paracetamol com a rescat. També es permès l'ús d'antidepressius tipus ISRS N= 167	PGB: 300 mg c/12h Durada 12 setmanes	Escala de valoració d'intensitat de dolor (0 no dolor; 10 màxim de dolor). Placebo 4,82 PGB300: 3,54 (diferència Δ -1,28; p = 0,003) Proporció de pacients responedors (reducció > 50% del dolor) Placebo: 49 % PGB300: 23 % Pèrdues: 34,1 % grup PGB 28,2 % grup placebo	Pregabalina és eficaç en comparació amb placebo.
Lesser et al; [2]	Assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo	Pacients (> 18 anys) amb neuropatia, amb > 3 mesos d'evolució, amb una puntuació de dolor > 4 (0 – 10). Es permet l'ús de fins 4 gr de paracetamol com a rescat. També es permès l'ús d'antidepressius tipus ISRS. Els pacients que NO	PGB: 75, 300 i 600 mg c/24h (repartit en 3 preses) Durada 5 setmanes	Escala de valoració d'intensitat de dolor (0 no dolor; 10 màxim de dolor). Placebo: 5,06 PGB75: 4,91 PGB300: 3,80 PGB600: 3,60 Diferències de les 3 branques vs placebo PGB75: Δ -0,15 (NS) PGB300: Δ -1,26 (p<0,001)	S'exclouen els pacients no responedors a gabapentina, la qual cosa condiciona els resultats, ja que es seleccionen pacients que poden tenir més possibilitat de respondre a la gabapentina. Falten dades en la valoració de les

		tenen resposta a gabapentina (>1200 mg) SON EXCLOSOS N = 337		PGB600: Δ -1,45 (p<0,001) Proporció de pacients responedors (reducció > 50% del dolor) PGB300: 46% PGB600: 48 % NO es mostren dades ni de placebo ni de PGB75 Pèrdues: 11,25 % grup PGB 8,24 % grup placebo	variables (pacients responedors)
--	--	---	--	--	-------------------------------------

Richter et al; [3]	Assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo.	Pacients (> 18 anys) amb neuropatia, de 1-5 anys d'evolució, amb una puntuació de dolor > 4 (0 – 10). Es permet l'ús de fins 3 gr de paracetamol i de 325 mg d'AAS com a rescat. També es permès l'ús d'antidepressius tipus ISRS. N = 164	PGB: 150 mg/dia i 600 mg/dia Durada 6 setmanes	Escala de valoració d'intensitat de dolor (0 no dolor; 10 màxim de dolor). Placebo: 5,55 PGB150: 5,11 PGB600: 4,29 Diferències de les 2 branques vs placebo PGB120: Δ -0,44 (NS) PGB600: Δ -1,26 (p<0,001) Proporció de pacients responedors (reducció > 50% del dolor) PGB600: 39 % NO es mostren dades ni de placebo ni de PGB150 Pèrdues: 8,70 % grup PGB 15,3 % grup placebo	Tot i que existeixen diferències estadísticament significatives entre PGB i placebo, el valor assolit per PGB està per damunt al llindar del que es considera control del dolor pel propi estudi (4). Falten dades en la valoració de les variables (pacients responedors)
Rosenstock et al; [4]	Assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo.	Pacients (> 18 anys) amb neuropatia, de 1-5 anys d'evolució, amb una puntuació de dolor	PGB: 100 mg c/8h Durada 8 setmanes	Escala de valoració d'intensitat de dolor (0 no dolor; 10 màxim de dolor).	S'exclouen els pacients no responedors a gabapentina, la qual

		> 4 (0 – 10). Es permet l'ús de fins 4 gr de paracetamol i de 325 mg d'AAS com a rescat. També es permès l'ús d'antidepressius tipus ISRS. Els pacients que NO tenen resposta a gabapentina (>1200 mg) SON EXCLOSOS N= 146		PGB 3,99 Placebo 5,46 Diferència: -1,47 (p < 0,001) Proporció de pacients responedors (reducció > <u>50%</u> del dolor) PGB: 40 % Placebo: 14,5 % Diferència: -25,2 % (NNT: 4; calen 4 pacients tractats amb PGB per a que 1 d'ells assoleixi una reducció del dolor > 50 %) Pèrdues: 14,5 % grup PGB 11,4 % grup placebo	cosa condiciona els resultats, ja que es seleccionen pacients que poden tenir més possibilitat de respondre a la gabapentina. Tot i que existeixen diferències estadísticament significatives entre PGB i placebo, el valor assolit per PGB (3,99) està al llindar del que es considera control del dolor pel propi estudi (4).
--	--	--	--	---	---

Tölle et al; [5]	Assaig clínic fase II, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo	Pacients (> 18 anys) amb neuropatia, de 1-5 anys d'evolució, amb una puntuació de dolor > 4 (0 – 10) S'exclouen els pacients que prenen benzodiazepines, opiacis, tramadol, antidepressius (excepte ISRS), i altres antiepilèptics útils en el tractament del dolor neuropàtic. A més, els pacients que NO tenen resposta a gabapentina (>1200 mg) SON EXCLOSOS N = 395	PGB: 150, 300 i 600 mg/dia (repartit en 2 preses) Durada 12 setmanes	Escala de valoració d'intensitat de dolor (0 no dolor; 10 màxim de dolor). Placebo: 4,5 PGB150: 4,1 PGB300: 4,4 PGB600: 3,7 Diferències de les 3 branques vs placebo PGB150: Δ -0,33 (NS) PGB300: Δ -0,18 (NS) PGB600: Δ -0,97 (p<0,005) Proporció de pacients responedors (reducció > 50% del dolor) Placebo: 30,1% PGB150: 34,4 % PGB300: 33,3 % PGB600: 45,9 % (NNT per a PGB 600: 6,3; calen 6,3 pacients tractats amb PGB per a que 1 d'ells assoleixi una reducció del dolor > 50 %)	S'exclouen els pacients no responedors a gabapentina, la qual cosa condiciona els resultats, ja que es seleccionen pacients que poden tenir més possibilitat de respondre a la gabapentina. Només les dosis de 600 mg/dia va obtenir significança estadística.
------------------	---	---	--	--	--

				Pèrdues: PGB: 20 % Placebo: 17,7 %	
Estudis realitzats en pacients amb neuràlgia post-herpètica; comparatius amb placebo					

Dworkin et al; [6]	Assaig clínic fase 3, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo.	Pacients amb neuràlgia post-herpètica (dolor 3 mesos després de la curació de rash per virus VHZ) i amb dolor segons escala EVA > 4 Es va permetre l'ús de paracetamol, AINEs i antidepressius Els pacients que NO tenen resposta a gabapentina (>1200 mg) SON EXCLOSOS N = 173	PGB: 1^a setmana: 50 mg c/8h (3 dies) → 100 mg c/8h (4 dies) Posteriorment: 100 mg c/8h si Cl_{cr} 30-60 ml/min ó 200 mg c/8h si Cl_{cr} > 60 ml/min Durada 8 setmanes	Escala de valoració d'intensitat de dolor (0 no dolor; 10 màxim de dolor). Placebo: 5,29 PGB: 3,60 Diferència: -1,60 (p < 0,001) Proporció de pacients responedors (reducció > 50% del dolor) Placebo: 20 % PGB150: 50 % (NNT: 4; calen 4 pacients tractats amb PGB per a que 1 d'ells assoleixi una reducció del dolor > 50 %) Pèrdues: Placebo: 11,9 % PGB: 34,8 %	S'exclouen els pacients no responedors a gabapentina, la qual cosa condiciona els resultats, ja que es seleccionen pacients que poden tenir més possibilitat de respondre a la gabapentina. El 68 % dels pacients va rebre la dosi de 200 mg c/8h. Es va permetre l'ús d'antidepressius tricíclics i els resultats no s'estratifiquen segons aquesta variable
Sabatowski et al; [7]	Assaig clínic en fase III, multicèntric, doble cec i controlat amb placebo	Pacients amb neuràlgia post-herpètica (dolor 6 mesos després de la curació de rash per virus VHZ) i amb dolor segons escala EVA > 4 Es va permetre l'ús de	PGB: 50 mg c/8h i 100 mg c/8h Durada 8 setmanes	Escala de valoració d'intensitat de dolor (0 no dolor; 10 màxim de dolor). Placebo: 6,33 PGB50: 5,14 PGB100: 4,76 Totes dues branques de tractament tenen	Els criteris d'inclusió / dfinició de neuràlgia post-herpètica difereixen de l'assaig pivotal anterior. S'exclouen els pacients no responedors a

		paracetamol, AINEs i antidepressius Els pacients que NO tenen resposta a gabapentina (>1200 mg) SON EXCLOSOS N = 238		una diferència respecte placebo $p < 0,001$ Proporció de pacients responedors (reducció > <u>50%</u> del dolor) Placebo: 10 % PGB100: 27,6% (NNT: 6; calen 6 pacients tractats amb PGB per a que 1 d'ells assoleixi una reducció del dolor > 50 %) Pèrdues: Placebo: 24,7 % PGB: 16,7 %	gabapentina, la qual cosa condiciona els resultats, ja que es seleccionen pacients que poden tenir més possibilitat de respondre a la gabapentina. Totes dues branques, tot i que son estadísticament significatives respecte de placebo, tenen valors en l'escala de dolor > 4. Els resultats no es mostren estratificats segons l'ús de tractaments concomitants
Stacey et al; [8]	Assaig clínic, aleatoritzat, multicèntric, doble cec i placebo controlat	Pacients amb neuràlgia post-herpètica (dolor 3 mesos després de la curació de rash per virus VHZ) i amb dolor segons escala EVA > 4 Es va permetre l'ús de paracetamol, AINEs i	PGB dosis variable: 150-600 mg/dia (mitja de 396 mg/dia) PGB dosis fixes: 300 mg/dia Durada 4 setmanes	Proporció de pacients responedors (reducció > <u>50%</u> del dolor) Placebo: 18,88 % PGB variable: 36,5 % PGB300: 39.77 % ($p < 0,01$) Pèrdues: Placebo: 5,55 % PGB300: 1,5 %	Els criteris d'inclusió / dfinició de neuràlgia post-herpètica difereixen d'assajos pivotal anterior. S'exclouen els pacients no responedors a gabapentina, la qual cosa condiciona els

		antidepressius Els pacients que NO tenen resposta a gabapentina (>1200 mg) SON EXCLOSOS N = 269			resultats, ja que es seleccionen pacients que poden tenir més possibilitat de respondre a la gabapentina.
Estudis mixtes realitzats en pacients amb neuràlgia post-herpètica + neuropatia diabètica; comparatius amb placebo					

Freyenhagen et al; [9]	Assaig clínic fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo	Pacients amb neuràlgia post-herpètica (dolor 3 mesos després de la curació de rash per virus VHZ) i neuropatia diabètica (de > 6 mesos d'evolució) i amb dolor segons escala EVA > 4 Els pacients que NO tenen resposta a gabapentina (>1200 mg) SON EXCLOSOS N = 338	PGB: Grup 1: 150 – 600 mg/dia segons tolerància (en 2 preses) Grup 2: 600 mg/dia fixos Durada 12 setmanes	Proporció de pacients responedors (reducció > <u>50%</u> del dolor) Placebo (n=65): 24,2 % PGB variable (n=141) 48,2 % PGB fixe (n=132) 52,3 % (NNT: 5, respecte dosis variable; NNT: 4, respecte dosis fixes)	S'exclouen els pacients no responedors a gabapentina, la qual cosa condiciona els resultats, ja que es seleccionen pacients que poden tenir més possibilitat de respondre a la gabapentina. Els resultats no es mostren estratificats segons l'ús de tractaments concomitants
Estudi <i>pzifer</i> 1008-040, [10]	Assaig clínic en fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec i comparatiu entre pregabalina, amitriptilina i placebo	Pacients amb neuropatia diabètica (>1 any d'evolució) amb dolor > 4 segons escala de valoracio 0-10 N = 254	PGB 200 mg c/8h Amitriptilina 75 mg/dia Durada 9 setmanes	Escala de valoració d'intensitat de dolor (0 no dolor; 10 màxim de dolor). Placebo: 4,60 PGB: 3,96 (diferencia amb placebo -0,96; p = 0,08) Amitriptilina: 3,67 (diferencia amb placebo -0,93; p=0,01) Proporció de pacients responedors (reducció > <u>50%</u> del dolor)	Pregabalina a dosis màximes té el mateix efecte que el placebo. Només amitriptilina té efectes.

				Placebo: 30 % PGB: 40 % Amitriptilina: 46 % (NNT amitriptilina 7)	
Estudis de pregabalina en el dolor neuropàtic central, comparats placebo					

Siddall et al; [11]	Assaig Clínic en fase 3, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo	Pacients (>18 anys) amb lesió medular (paraplègia o tetraplègia) de >1 any dolor > 3 mesos de forma sostinguda o > 6 mesos si es de forma intermitent; amb una valoració >4 en l'escala de dolor (0-10) N = 137	PGB: dosis variable 150-600 mg/dia (la mitja va ser de 483 mg/dia) Durada 12 setmanes	Escala de valoració d'intensitat de dolor (0 no dolor; 10 màxim de dolor). Placebo: 6,27 Pregabalina: 4,62 (p <0,001) Proporció de pacients responedors (reducció > 50% del dolor) Placebo: 8 % PGB: 22 % (NNT: 7) Pèrdues: Placebo: 45 % Pregabalina: 30 %	El 75 % dels pacients tenia mediació concomitant (40 % opiacis; 25 % antidepressius tricíclics; també AINEs i antiepilèptics). Els resultats no es mostren estratificats per aquestes variables de confusió, el que qüestiona la validesa del resultats. Tot i que hi ha una diferència estadísticament significativa, el resultat amb la branca PGB continua sent > 4 (dolor no controlat)
Vranken et al; [12]	Assaig clínic en fase 3, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo	Pacients (> 18 anys) amb dolor neuropàtic greu (> 6 en escala de dolor, 0 – 10) i persistent en els últims 6 mesos i d'origen central N = 40	PGB: dosis variable 150-600 mg/dia (la dosis va ser de 459 mg/dia) Durada 4 setmanes	Escala de valoració d'intensitat de dolor (0 no dolor; 10 màxim de dolor). Placebo: 7,3 Pregabalina: 5,1 (p <0,01) Pèrdues:	La mostra en que es realitza es molt petita (només 40 pacients). Un 55% dels pacients té tractament concomitant amb opiacis i un 25 % amb: antiinflamatoris, antidepressius

				Placebo: 20 % Pregabalina: 15 %	tricíclics, carbamacepina i baclofe. Els resultats no es mostren estratificats per aquestes variables de confusió, el que qüestiona la validesa del resultats. Tot i que hi ha una diferència estadísticament significativa, el resultat amb la branca PGB continua sent > 4 (dolor no controlat)
--	--	--	--	------------------------------------	--

1. Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L et al. (2008) Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. BMC Neurology 8: 33
2. Lesser H, Sharma U, Lamoreaux L et al. (2004) Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 63: 2104–10
3. Richter RW, Portenoy R, Sharma U et al. (2005) Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society 6: 253–60
4. Rosenstock J, Tuchman M, Lamoreaux L et al. (2004) Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 110: 628–38
5. Tölle T, Freynhagen R, Versavel M et al. (2008) Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: A randomized, double-blind study. European Journal of Pain 12: 203–13

6. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr. et al. (2003) Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 60: 1274–83
7. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA et al. (2004) Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 109: 26–35.
8. Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain* 2008; 9(11): 1006-17
9. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T et al. (2005) Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 115: 254–63
10. Estudi *Pfzer 1008-040*; accesible a: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1952_0.pdf
11. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A et al. (2006) Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 67: 1792–800
12. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR et al. (2008) Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 136: 150–7

Estudis de duloxetina:

- L'eficàcia de la duloxetina com a tractament per al dolor neuropàtic s'ha establert amb 3 assajos clínics aleatoritzats, tots ells similars, de 12 setmanes de durada, doblement cecs, controlats amb placebo, a dosis fixes i en pacients adults (edat mitja aproximadament 60 anys) i amb dolor neuropàtic perifèric diabètic (pacients amb diabetes tipus 1 i 2) durant un mínim de 6 mesos.
- El primer assaig (Goldstein et al) va incloure 457 pacients i comparava les dosis de 20, 60 i 120 mg diaris de duloxetina amb placebo. Després de 12 setmanes de tractament es va observar una reducció significativa del dolor en els pacients tractats amb qualsevol de les dosis del fàrmac. No obstant, només la dosis de 120 mg/dia va assolir el grau de rellevància clínica previst per al càlcul del tamany de la mostra (1,2 punts de diferència amb el placebo) i cap de les dosis aconseguix una reducció respecte del placebo que sigui superior als 2 punts. El percentatge de pacient que van assolir una reducció del dolor > 50 % al final del període de l'estudi es 29 % amb placebo, 55 % amb 60 mg/dia i 57 % amb 120 mg/dia.
- En el segon assaig (Raskin et al) es van incloure 348 pacients, que van rebre duloxetina a dosis de 60 ó 120 mg/dia o placebo. En aquest assaig, totes dues branques de tractament assoleixen només 1 punt de reducció en l'escala de dolor (puntuació molt escassa si es considera que el efecte del placebo va suposar una reducció de 1,6 punts en l'escala del dolor). Per tant, tampoc es van assolir diferències clínicament rellevants (encara que ho siguin estadísticament). El percentatge de pacients que assoleix una reducció del dolor > 50 % al final del període de l'estudi es de 4 % amb placebo, 11 % amb 60 mg/dia i de 30 % amb 120 mg de duloxetina. Aquestes dades difereixen considerablement dels resultats obtinguts en l'assaig anterior.
- El tercer assaig (Wernicke et al) va incloure 334 pacients que van rebre dosis de 60 mg o 120 mg de duloxetina, comparats amb placebo. La reducció de dolor és superior per a la duloxetina a qualsevol de les dosis. Al igual que l'assaig anterior la diferència de puntuació entre els dos grups de tractament és escassa, i tot i que ambdues dosis assoleixen la rellevància clínica prevista segons el protocol (1,2 punts de diferència

respecte del placebo), segons els autors de l'article no s'assoleix la rellevància clínica real desitjada. El percentatge de pacients que assoleixen una reducció del dolor $> 50\%$ al final del període de l'estudi és de 27% amb placebo, 43% amb 60 mg/dia i 53% amb 120 mg/dia

- Per tant, els resultats de l'eficàcia obtinguda en aquests assajos posseeixen escassa rellevància clínica encara que si posseeixen significança estadística. Alguns dels resultats obtinguts són especialment discordants entre els diferents assajos, tot i la similitud dels dissenys i poblacionals. Així, l'estudi de Raskin et al difereix de la resta en quant al percentatge de pacients que aconseguixen una reducció del 50% en la puntuació de l'escala de dolor. Aquestes diferències poden estar degudes a que els pacients fan servir majors dosis mitges de paracetamol com a rescat en els estudis de Goldstein et al y Wernicke et al (i possiblement a diferències en l'emascament)
- Addicionalment existeix una anàlisi post-hoc (Kajdasz) amb la conjunció dels tres assajos anteriors, que es fan per intenció de tractar (s'exclou la dosis de 20 mg/dia de duloxetina de l'estudi de Goldstein et al). Inclou un total 1024 pacient i calcula la NNT (*number need to treat*) per a aconseguir una reducció del dolor $> 50\%$ i el NNH (*number need to harm*) en el pacients que abandonen el tractament pels efectes adversos. La conclusió es que tant per a la dosis de 60 mg/dia com per a la de 120 mg/dia cal tractar a 5 pacients per a aconseguir que 1 d'ells redueixi la puntuació en l'escala de dolor en un 50% .
- Els efectes adversos més freqüents van ser nàusees (22%), cefalea (14%), sequedat de boca (13%) i somnolència (11%). En general les reaccions van ser lleus o moderades, es presenten a l'inici del tractament i la majoria desapareixen amb la continuació del mateix. La interrupció brusca del tractament pot ocasionar un síndrome de retirada. No es van trobar diferències significatives en quant a les alteracions de l'ECG o la tensió arterial, però l'EMEA recomana precaució en aquests pacients. Així la OR (*odds ratio*) per tenir un abandonament del tractament com a conseqüència d'una reacció adversa es de 2,4 per a la dosis de 60 mg/dia i de 4,6 per a la dosis de 120 mg/dia .

- Altres aspectes a destacar es que l'emascament no acaba de ser del tot correcte, per que si bé si es fa un doble cec, en les branques que es fa servir 120 mg/dia, realment es 60 mg c/12h no s'ha fet servir una "doble simulació".
- D'altra banda la comparativa s'ha realitzat amb placebo, pel que els resultats no són aplicables a la pràctica clínica diària, ja que el tractament del dolor neuropàtic ja es fa amb altres tractaments (antidepressius tricíclics o antiepilèptics o opiacis). A més cal tenir en compte que els estudis tenen una durada de 12 setmanes, amb la qual cosa no es coneixen dades concloents a llarg termini ni d'eficàcia ni de seguretat.
- Cal tenir en compte que no existeixen estudis comparatius amb antidepressius tricíclics o antiepilèptics (gabapentina/pregabalina), ni amb la venlafaxina, un antidepressiu amb un perfil farmacològic molt semblant a la duloxetina. Tampoc existeixen estudis que avaluïn la duloxetina com a segona opció terapèutica, una vegada les línies de tractament (prèvies) hagin fracassat.

Resultats de revisions sistemàtiques, metanàlisi i revisions *Cochrane*:

- L'any 2010 es publiquen els resultats d'una revisió *Cochrane* [5] (realitzada fins al març del 2009) que inclou un total de 6 assajos clínics aleatoritzats, doble cec, en que alguna de les variables primària o secundària fos l'avaluació del dolor. La revisió va incloure un total de 2220 pacients, en els quals es van assajar diferents dosis de duloxetina (de 60 mg fins a 120 mg diaris) i amb diferents condicions: neuropatia diabètica i fibromiàlgia. Els resultats de duloxetina mostren que és efectiva en el tractament de la neuropatia diabètica amb una RR (*risk ratio*) a les 12 setmanes de tractament per a la reducció del 50 % del dolor del 1,65 (IC 95% de 1,34 a 2,03) i un NNTB (*number need to treat to benefit*) de 6 (IC 95% de 5 a 10). En quant als efectes adversos, tot i que aquests són lleus, un 16 % dels participants van abandonar com a conseqüència d'aquests. Els autors conclouen que existeix una evidència moderadament elevada que justifiqui l'ús de duloxetina (dosis de 60 mg a 120 mg dia) en el tractament de la neuropatia diabètica. No obstant remarquen que no existeixen estudis comparatius directes amb altres antidepressius, els quals ja han mostrat el seu benefici en aquesta patologia i que per tant no es poden obtenir conclusions definitives (falta d'anàlisi econòmic en l'estudi).

Referència	Tipus d'estudi, objectius	Població d'estudi	Pautes de tractament	Variable de mesura	Resultats
------------	---------------------------	-------------------	----------------------	--------------------	-----------

Goldstein et al; [1]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, placebo controlat	Pacients amb neuropatia diabètica (mínim d'evolució 6 mesos). Exclusió de pacients amb depressió N = 457: edat mitja 60,1 anys (84,4 % amb diabetes tipus 2)	Duloxetina: (D20): 20 mg c/24h; n=115 (D60): 60 mg c/24h; n=114 (D120): 60 mg c/12h; n=113 Placebo; n = 115 Van existir diferències significatives entre l'edat dels diferents grups. Durada 12 setmanes Es va permetre el consum de fins 4 gr de paracetamol si calia per dolor	Dolor segons escala Likert (0 no dolor; 10 dolor màxim): Placebo: -1,91 D20: -2,36 D60: -2,89 D120: -3,24 (D120 i D60 p<0,001 respecte placebo; però p>0,05 entre elles.) Proporció de pacients responedors (reducció > 50% del dolor) Placebo: 29 % D20: 46 % (p<0,05) D60: 55 % (p<0,05) D120: 57 % (p<0,05) 24,7 % de pèrdues de pacients.	Només la dosi de 120 mg c/24h va assolir significança clínica (diferència amb placebo > -1,2)
Raskin et al; [2]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, placebo controlat	Pacients amb neuropatia diabètica (mínim d'evolució 6 mesos) Exclusió de pacients amb depressió N = 348: edat mitja 58,8 anys (85 % amb diabetes tipus 2)	Duloxetina: (D60): 60 mg c/24h; n=116 (D120): 60 mg c/12h; n=116 Placebo; n=116 Durada 12 setmanes Es va permetre el consum de fins 4 gr	Dolor segons escala Likert (0 no dolor; 10 dolor màxim): Placebo: -1,60 D60: -2,50 (p<0,001) D120: -2,47 (p<0,001) Proporció de pacients responedors (reducció > 50% del dolor) Placebo: 4 %	Cap de les dos dosis assajades va assolir significança clínica (diferència amb placebo > -1,2) No s'assoleix significança estadística en la mesura dels pacients responedors

			de paracetamol i AAS 325 mg; si calia per dolor	D60: 11 % (<u>$p > 0,05$</u>) D120: 30 % (<u>$p > 0,05$</u>) 15 % de pèrdues de pacients.	Tot i tenir un disseny molt similar a l'assaig anterior, els resultats són considerablement diferents
--	--	--	---	--	---

Wernicke et al; [3]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, placebo controlat	Pacients amb neuropatia diabètica perifèrica Exclusió de pacients amb depressió (mínim d'evolució 6 mesos) N = 334	Duloxetina: (D60): 60 mg c/24h (D120): 60 mg c/12h Durada 12 setmanes	Dolor segons escala Likert (0 no dolor; 10 dolor màxim): Placebo: -1,4 D60: -2,70 (p<0,05) D120: -2,80 (p<0,05) Proporció de pacients responedors (reducció > 50% del dolor) Placebo: 27 % D60: 43 % (p > 0,05) D120: 53 % (p > 0,05)	Les dos dosis assajades assoleixen significança clínica en la reducció del dolor (diferència amb placebo > -1,2)
Kajdasz et al; [4]	Anàlisi post-hoc dels 3 assajos clínics anteriors (anàlisi per intenció de tractar)	N = 1024 (duloxetina n = 685; placebo n = 339)	S'exclou de l'anàlisi la branca de duloxetina 20 mg c/24h	NNT per a conseguir una reducció > 50 % en la variació del dolor segons l'escala Likert D60: 5,2 (IC 95 %: 3,8 – 8,3) D120: 4,9 (IC 95%: 3,6 – 7,6) NNH segons abandonaments de l'estudi per efectes adversos D60: 17,5 (IC95%: 10,2 – 58,8 %) D120: 8,8 (IC95%: 6,3 – 14,7)	

1. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. (2005) Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 116: 109–18.
2. Raskin J, Pritchett Y et al. (2005) A double blind, randomised multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 6(5): 346-356.
3. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN et al. (2006) A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 67: 1411–20
4. Kajdasz et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based finding from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther* 2007; 29: 2536-46.
5. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007115. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub2

Estudis de venlafaxina vs placebo:

- S'han identificat quatre assajos clínics aleatoritzats i doble cec que avaluen venlafaxina en front a placebo. Dos dels estudis ($n = 304$) estan realitzats en pacients aneuropatia diabètica, un d'ells en pacients amb neuropatia associada al càncer ($n = 45$) i un últim en pacients amb neuropatia d'origen divers ($n = 60$).

Els resultats mostren benefici per a la branca de tractament amb venlafaxina (estudis amb neuropatia diabètica) amb una $NNT = 4,5$. Els estudis amb les altres poblacions d'estudi mostren lleugers beneficis en les variables secundàries del dolor.

- Existeix una revisió *Cochrane* [5] que avalua el conjunt del antidepressius (tricíclics, ISRS, i duals com la venlafaxina) que inclou específicament l'avaluació de 3 estudis de la venlafaxina a dosis de 75 – 225 mg/dia (2 d'aquests estudis diferents dels referenciats previament, un d'ells en pacients amb polineuropatia en el que a més hi havia una branca de comparació amb imipracina, i un altre estudi per dolor neuropàtic post operació). Es van incloure un total 200 pacients en l'estudi conjunt, i la qualitat dels estudis va ser (segons *Oxford quality scale*): de 4 de 5, 5 de 5 i de 3 de 5, en cadascun dels assajos.

En el metanàlisi de les dades, la RR per a la millora global del pacient va ser de 2,2 (IC 95% 1,5 – 3,1) amb una $NNT = 3,1$ (IC 95% 2,2 – 5,1). La NNH va ser de 16,2 (IC 95%: 8 – 436).

Els autors de la revisió conclouen que l'ús de venlafaxina és eficaç en el tractament del dolor neuropàtic (principalment per neuropatia diabètica).

Referència	Tipus d'estudi, objectius	Població d'estudi	Pautes de tractament	Variable de mesura	Resultats
Pacients amb neuropatia diabètica					
Rowbotham et al; [1]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat.	N = 244	Venlafaxina: 75 – 225 mg c/24h Durada 6 setmanes	Mesura del dolor segons escala visual (VAS-pi 0-100) Basal: 6.87 Reducció plac: 27 % VNLX 75 mg: 32 % VNLX 150-225 mg: 50% p < 0,001 (grups vs placebo). NNT per a reduir un 50 % el dolor amb dosis 150-225 mg/d = 4,5	Venlafaxina és eficaç en el tractament de la neuropàtia diabètica.
Kadiroglu et al; [2]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat	N = 60	Venlafaxina: 75 – 150 mg/dia Durada 8 setmanes	Mesura del dolor segons escala visual (VAS-pi 0-100) Plac basal: 7.4 Plac fi: 5.5 VNLX basal: 7.2 VNLX fi: 3.1 p < 0.001	Venlafaxina és eficaç en el tractament de la neuropàtia diabètica.
Pacients amb neuropatia associada al càncer					

Tasmuth et al; [3]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat amb disseny de grups creuats	N = 45	Venlafaxina: 18,75 – 75 mg c/24h Durada de 4 setmanes per cada branca (+2 de període de rentat farmacològic)	Mesura del dolor segons diari personal del pacient Sense diferències entre els grups de tractament i el placebo	Les variables secundàries de mesura de dolor (<i>average pain relief, maximum pain intensity</i>) surten favorables per al tractament amb venlafaxina en comparació amb placebo.
Pacients amb neuropatia mixta					
Yucel et al; [4]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat	N = 60	Venlafaxina: 75 – 150 mg c/24h Durada 8 setmanes	Mesura del dolor segons escala visual (VAS-pi 0-100) Tant placebo com les 2 branques de venlafaxina disminueixen significativament el dolor, però sense diferències entre elles	Altres variables secundàries com la hiperalgèsia si mostren millora amb el grup de tractament venlafaxina.

1. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR et al. (2004) Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Pain 110: 697–706 (erratum in Pain 113: 248)
2. Kadiroglu AK et al (2008). The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2008; 22: 241-245
3. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E (2002) Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. European Journal of Pain 6: 17–24

4. Yucel A, Ozyalcin S, Koknel TG et al. (2005) The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *European Journal of Pain* 9: 407–16.
5. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepresivos para el dolor neuropático (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Estudis dels opiacis:

- L'any 2009 és publica l'actualització de la revisió *Cochrane* respecte de l'ús d'opiacis en el dolor neuropàtic (que inclou assajos clínics des de l 1966 fins a l'abril del 2006).

Es van incloure en la revisió aquells assajos clínics en pacients amb dolor neuropàtic central i/o perifèric; i que incloïen la mesura del dolor com a variable primària i/o secundària.

Es van excloure aquells en que es van administrar agonistes/antagonistes parcials (buprenorfina), en que el tractament era tramadol, i l'administració de forma epidural o intratecal. També es van excloure els assajos no aleatoritzats i els estudis no intervencionals.

Es van revisar un total de 23 estudis amb un total de 727 pacients: 14 amb una avaluació del dolor a curt termini, 24 h; i 9 estudis en que el dolor era avaluat a llarg-mig termini, als 28 dies. Els assajos van incloure pacients amb neuràlgia post-herpètica (3), neuràlgia post-traumàtica (2), neuropatia de tipus mixta (5), neuropatia central (2), neuropatia del trigemin (1) i neuropatia del membre fantasma (1).

Els estudis a curt termini (n = 267) mostren resultats contradictoris. Els fàrmacs avaluats van ser morfina (7 assajos), alfentanil (4 assajos), fentanil, codeïna i meperidina (en 1 assaig cadascun). Els efectes analgèsics es van valorar en períodes que anaven dels 30 minuts fins a les 8 hores.

6 dels assajos mostren més eficàcia de l'opiaci; 5 dels assajos mostren equivalència amb el placebo; 3 assajos mostren benefici parcial de l'opiaci.

En canvi, els resultats per als estudis a mig-llarg termini (n = 460) mostren eficàcia dels opiacis. Els fàrmacs assajats van ser: morfina (4 assajos), oxicodona (3 assajos), metadona (1 assaig) i levorfanol (1 assaig; medicament no comercialitzat a Espanya). Es van incloure participants amb neuropatia diabètica (2 assajos), neuràlgia post-herpètica (2 assajos) i dolor pel membre fantasma (1 assaig), neuropatia mixta (4 assajos).

Alguns assajos van tenir medicació concomitant com carbamazepina, antidepressius tricíclics i gabapentina (3 assajos en totals).

En la valoració conjunta (metanàlisi) de 7 dels estudis de mig-llarg termini (n = 307), mostren una disminució de 13 punts en l'escala visual analògica (0-100) millor que el placebo (IC 95 %: 9 – 16; p < 0,0001), el que representa comparat amb el basal una reducció del 20-30 %.

El NNH per a les nàusees és de 4,2; per al restrenyiment és de 4,2; per al mareig de 7,1 i per als vòmits de 8,3. Un 11 % dels participants abandonen com a causa dels efectes adversos del tractament.

Els autors conclouen que els opiacis (a llarg termini) són fàrmacs efectius en el tractament del dolor neuropàtic. No obstant remarquen que donades les característiques basals dels pacients (dolor VAS no > 50 en molts casos) la significança clínica de la disminució de 12 punts no té per que ser rellevant, tot recomanant la realització d'assajos clínics amb un disseny més acurat.

- Estudis més recents de morfina no inclosos en la revisió *Cochrane* estan comentats en la taula adjunta. Es tracta de dos assajos: un realitzat en pacients amb neuropatia pel membre fantasma i un altre en pacients amb radiculopatia (ciàtica). El primer d'ells surt favorable a la branca d'estudi (morfina) mentre que el segon no troba diferències entre morfina i placebo.

No existeixen assajos clínics aleatoritzats, doble-cec i placebo controlats amb l'ús d'oxicodona, posterior a la revisió *Cochrane*.

- La revisió *Cochrane* justifica el possible ús dels opiacis en el tractament del dolor neuropàtic, però no fa una comparació directe entre els principals fàrmacs a utilitzar: morfina vs oxicodona.

No obstant la revisió inclou (en l'ús a llarg termini) informació de 4 estudis amb morfina i de 3 estudis amb oxicodona. El detall d'aquests estudis es pot veure posterior a les taules adjuntes. Per tant, els resultats de les comparacions indirectes s'han de prendre amb cautela.

Els estudis amb morfina inclouen un total de 378 pacients (un dels estudis és només amb 12 pacients). La qualitat dels estudis segons l'escala Jadad (*oxford quality scale*) és de : 5 de 5 (en dos casos), 2 de 5 (en 1 cas) i 3 de 5 (en 1 cas). Els quatre estudis tenen poblacions d'estudi diferents: neuropatia diabètica,

neuropatia mixta, neuropatia del membre fantasma, neuropatia post-herpètica. En els 4 estudis hi ha una branca placebo, però en 3 dels 4 estudis hi ha altra medicació: gabapentina (en un d'ells), carbamazepina (en un d'ells) i nortriptilina (en un d'ells). Els resultats en quant a la millora del dolor mostra que: i) en l'estudi que només hi ha comparació amb placebo, morfina resulta ser millor; ii) en l'estudi que hi ha nortriptilina, les dos branques de tractament són millor que el placebo i tot i que la morfina presenta millors resultats que la nortriptilina no hi ha una comparativa estadística directa entre ells; iii) en l'estudi que hi ha permés carbamazepina, la morfina no mostra superioritat en comparació amb placebo; i iv) en l'estudi amb gabapentina, la branca de tractament amb els dos fàrmacs mostra la millor eficàcia, que les dos branques per separat; en la comparativa indirecta morfina resulta ser millor que gabapentina, però sense estudi estadístic directe

Els estudis amb oxicodona inclouen un total 283 pacients, essent dos dels assajos en pacients amb neuropatia diabètica i l'altre en la neuropatia post-herpètica. La qualitat dels estudis segons l'escala Jadad (*oxford quality scale*) es de 5 de 5 en tots els estudis. En tots ells el fàrmac actiu (oxicodona) es compara directament amb placebo i només en un d'ells hi ha tractament concomitant amb antiepilèptics i/o antidepressius tricíclics. En tots ells, la branca d'oxicodona resulta ser millor que la de placebo

Per tant i a la vista dels resultats exposats, fer una comparativa directa entre les dos opcions és complex, tot i que la qualitat dels estudis de morfina són clarament inferiors als d'oxicodona, amb més factors de confusió i pitjors resultats en les variables d'estudi.

Cal recordar però, que no existeixen estudis aleatoritzats i doble cec / doble simulat que compari de forma directa ambdues opcions de tractament.

Estudis de morfina vs placebo

Referència	Tipus d'estudi, objectius	Població d'estudi	Pautes de tractament	Variable de mesura	Resultats
Pacients amb neuropatia per membre fantasma					
Wu et al; [1]	Assaig clínic doble cec i placebo controlat de disseny creuat	N = 60	Morfina: 15 – 90 mg c/24h Durada 7 setmanes (amb un període de blanqueig de 1 setmana)	Mesura del dolor segons escala visual (0-10) Pacients que assolixen control del dolor: Placebo: 19 % Fàrmac-actiu (mexiletina): 30 % Morfina: 53 % NNT per assolir alleugeriment del 50 % del dolor amb morfina: 5,6	Morfina mostra millores respecte de placebo.
Pacients amb neuropatia per radiculopatia (pacients amb ciàtica)					

Khoromi et al; [2]	Assaig clínic doble cec i placebo controlat de disseny creuat	N = 61	Morfina: 15 – 180 mg c/24h Branca de comparació amb nortriptilina: 25 – 100 mg (i una altra branca amb l'associació dels dos) Durada 6 setmanes (període de blanqueig de 2 setmanes)	Mesura del dolor de cames segons escala visual (0-10) Diferències vs placebo: Morfina: -7 % Nortriptilina: - 14 % Combinació : - 7 % NO diferències estadísticament significatives 55 % de pèrdues totals	Poca evidència per a fer servir aquests tractaments.
-----------------------	---	--------	---	---	--

1. Wu CL, Agarwal S, Tella PK et al. (2008) Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 109: 289–96
2. Khoromi S, Cui L, Nackers L et al. (2007) Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 130: 66–75

Estudis d'oxicodona vs placebo :

Referència	Tipus d'estudi, objectius	Població d'estudi	Pautes de tractament	Variable de mesura	Resultats
Pacients amb neuropatia diabètica					
Gimbel et al [1]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat.	N = 159	Oxicodona: 10 – 120 mg c/24h Durada 6 setmanes	Mesura del dolor segons escala analògica OXIC basal: 6.9 OXIC fi: 4.9 PLAC basal: 6.8 PLAC fi: 5.9 p < 0,001 Pèrdues totals: 27,67 %	Un 15 % dels pacients estan amb tractament concomitant amb anti-epilèptics i un 22 % amb antidepressius tricíclics. Oxicodona resulta més eficaç que el placebo. Qualitat de l'estudi 5/5 (segons escala Jadad)
Watson et al [2]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat de disseny creuat	N = 36	Oxicodona: 10 – 40 mg c/12h (placebo actiu de benztropina) Durada 4 setmanes (període de blanqueig de 1 setmana)	Mesura del dolor segons escala analògica OXIC final: 2,1 PLAC final: 4,8 P < 0,0001	Es permet l'ús de paracetamol (325-650 mg) de rescat c/4-6h Oxicodona resulta més eficaç que el placebo. Qualitat de l'estudi 5/5 (segons escala Jadad)
Pacients amb neuràlgia postherpètica					
Watson et al [3]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat	N = 50	Oxicodona: 10 - 30 mg c/12h	Mesura del dolor segons escala	Oxicodona resulta més eficaç que el

	de disseny creuat		Durada 4 setmanes (període de blanqueig de 1 setmana)	d'intensitat <i>pain</i> <i>intensity</i> Δ oxicodona: -5,5 Δ placebo: -3,4 $p < 0,001$ Pèrdues totals: 24 %	placebo. Qualitat de l'estudi 5/5 (segons escala Jadad)
--	-------------------	--	---	---	--

1. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK (2003) Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 60: 927–34
2. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2003 Sep;105(1-2):71-8.
3. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1837-41.

Característiques dels estudis amb morfina:

Gilron 2005

Methods	QS = 5 (R = 2, DB = 2, W = 1) Crossover, each arm 5 weeks (including titration and washout).	
Participants	Study arms enrolled/completed: 57/41 (patients receiving all four treatments) Neuropathic pain diagnosis: Diabetic neuropathy (n = 35), PHN (n = 22)	
Interventions	Morphine oral long-acting: up to 120 mg/day Gabapentin: up to 3200 mg/day Morphine/Gabapentin combination: up to 60 mg/2400 mg combined/day	
	Placebo (lorazepam): up to 1.6 mg/day All drugs titrated upwards over three weeks, maintained at maximum tolerated dose for one week, then tapered and 3-day washout on fifth week.	
Outcomes	Baseline pain intensity: 5.72±0.23 (mean on a 0-10 scale±SE) Pain intensity at maximum tolerated dose: 3.70±0.34 morphine arm vs. 4.15±0.33 gabapentin arm vs. 3.06±0.33 combination arm vs. 4.49±0.34 placebo arm (combination lower than morphine arm, P = 0.04, gabapentin arm, P < 0.001, or placebo, P < 0.001. All other comparisons NS). % change in pain intensity greater in combination arm vs. placebo: 20.4%, P = 0.03. All other comparisons NS.	
Notes	Adverse events; withdrawals: At maximal tolerated dose combination arm higher frequency of constipation than gabapentin arm (p = 0.006) and higher frequency of dry mouth than morphine arm (p = 0.03); morphine arm, n = 5 vs. gabapentin arm, n = 4 vs. combination arm, n = 6 vs. placebo arm, n = 1.	
Risk of bias		
Item	Authors' judgement	Description
Allocation concealment?	Yes	A - Adequate

Harke 2001

Methods	QS = 2 (R = 1, DB = 1, W = 0) Parallel, eight days
Participants	Study arms enrolled/completed: Morphine group: 21/20 Placebo group I: 17/15 Carbamazepine group: 22/19 Placebo group II: 21/19 Neuropathic pain diagnosis: Mixed peripheral
Interventions	Morphine oral long-acting: 30 mg three times daily Placebo Carbamazepine: 200 mg three times daily
Outcomes	NS differences between morphine & placebo. Carbamazepine reduced pain intensity and increased time without spinal cord stimulation vs placebo
Notes	Adverse events: nature - opioid vs placebo (n): nausea/ vomiting: 7/5 vs 1/1 Constipation: two vs zero Drowsiness/Somnolence: NR Dizziness: four vs zero Altered cognition: NR Withdrawals due to adverse events: NR

Risk of bias

Item	Authors' judgement	Description
Allocation concealment?	Unclear	B - Unclear

Huse 2001

Methods	QS = 3 (R = 1, DB = 2, W = 0) Crossover, four weeks
Participants	Study arms enrolled/completed: 12/12 Neuropathic pain diagnosis: Phantom limb
Interventions	Morphine oral long-acting: 70 to 300 mg/day Placebo

Huse 2001 (Continued)

Outcomes	End point pain intensity: 3.3 ± 1.6 vs 4.0 ± 1.2 (zero to ten scale, $P = 0.036$) 50% reduction in VAS: 42% vs 8% ($P < 0.05$) Electrical pain threshold (mA): 4.0 ± 1.8 vs 4.0 ± 1.5 No correlation between reduction in VAS and Pain-Related Self-Treatment Scale, Brief Stress Scale or West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory; 'd2-test' (test for attention performance): 101 ± 19 vs 106 ± 18	
Notes	Adverse events: nature - opioid vs control: altered Cognition: worsened vs improved (n not reported) Withdrawals due to adverse events: NR	
<i>Risk of bias</i>		
Item	Authors' judgement	Description
Allocation concealment?	Unclear	B - Unclear

Methods	QS = 5 (R = 2, DB = 2, W = 1) Crossover, eight weeks each arm
Participants	Study arms enrolled/completed: Opioid arm: 76/56 Control arm: 76/70 Placebo arm: 76/75 Neuropathic pain diagnosis: PHN
Interventions	Morphine oral: 15 to 240 mg/day or methadone oral five to 80 mg/day (means 91 ± 49.3 & 15 ± 2.0) Nortriptyline or desipramine: ten to 160 mg/day (means 89 ± 27.1 & 63 ± 3.6) Placebo
Outcomes	Pain intensity: 4.4 ± 2.4 opioid arm vs 5.1 ± 2.3 antidepressant arm vs 6.0 ± 2.0 placebo arm (zero to ten scale) % pain reduction: 38.2 ± 32.2 opioid arm vs 31.9 ± 30.4 antidepressant arm vs 11.2 ± 19.8 placebo arm Cognitive function slightly worsened with antidepressants; sleep improved from baseline with opioids and antidepressants; all other multidimensional pain inventories unchanged
Notes	Adverse events: nature - opioid vs. control (n): Nausea: 30 vs five Constipation: 23 vs eight Drowsiness/Somnolence: 23 vs 11 Dizziness: 14 vs five Altered cognition: normal in both groups Withdrawals due to adverse events: seven vs NR

<i>Risk of bias</i>		
Item	Authors' judgement	Description
Allocation concealment?	Yes	A - Adequate

Característiques dels estudis amb oxicodona:

Watson 1998

Methods	QS = 5 (R = 2, DB = 2, W = 1) Crossover, four weeks
Participants	Study arms enrolled/completed: 50/38 Neuropathic pain diagnosis: PHN
Interventions	Oxycodone oral long-acting: ten to 30 mg twice daily (mean: 45 ± 17) Placebo
Outcomes	Daily pain intensity: 35 ± 25 oxycodone arm vs 54 ± 25 placebo arm Daily categorical pain scale: 1.7 ± 0.7 oxycodone arm vs 2.3 ± 0.7 placebo arm (zero to four scale) Daily categorical pain relief scale: 2.9 ± 1.1 vs 1.9 ± 1.0 (zero to five scale) Allodynia weekly intensity: 32 ± 27 oxycodone arm vs 50 ± 30 placebo arm Allodynia weekly categorical pain scale: 1.6 ± 1.0 oxycodone arm vs 2.0 ± 1.1 placebo arm (zero to four scale) Categorical disability scale: 0.3 ± 0.8 vs 0.7 ± 1.0 (zero to three scale) Effectiveness rating: 1.8 ± 1.1 vs 0.7 ± 1.0 (zero to three scale) Profile of Mood States Questionnaire & Beck Depression Inventory: NS difference - not specified whether between or within groups
Notes	Adverse events oxycodone group: nausea (n = 4), constipation (n = 5), drowsiness/somnolence (n = 3). Adverse events in placebo group not listed. Withdrawals due to adverse events: n = 5 oxycodone arm vs n = 3 placebo arm

Risk of bias

Item	Authors' judgement	Description
Allocation concealment?	Unclear	B - Unclear

Watson 2003

Methods	QS = 5 (R = 2, DB = 2, W = 1) Crossover, four weeks	
Participants	Study arms enrolled/completed: Opioid arm: 45/35 Active placebo arm: 45/36 Neuropathic pain diagnosis: Diabetic neuropathy	
Interventions	Oxycodone oral long-acting: ten to 40 mg twice daily (mean: 40.0 ± 18.5) Benzotropine: 0.25 to 1.0 mg twice daily (mean: 1.2 ± 0.6)	
Outcomes	Daily pain intensity: 26.3 ± 24.7 oxycodone group vs 46.7 ± 26.9 placebo group. Daily categorical pain scale: 1.3 ± 0.9 vs 1.9 ± 0.9 Categorical pain relief scale: 1.8 ± 1.4 vs 2.7 ± 1.2 (relief measured on a zero to five scale; lower score = more relief) "Skin pain": 14.3 ± 20.4 vs 43.2 ± 31.3 Oxycodone superior to placebo for overall Pain and Sleep. Questionnaire, Pain Disability Index, SF-36; NNT for moderate pain relief = 2.6	
Notes	Adverse events: nature - opioid vs placebo (n): Nausea/ vomiting: 16/5 vs 8/2 Constipation: 13 vs four Drowsiness/Somnolence: nine vs 11 Dizziness: seven vs three Altered cognition: NR Withdrawals due to adverse events: seven vs one	
Risk of bias		
Item	Authors' judgement	Description
Allocation concealment?	Unclear	B - Unclear

Gimbel 2003

Methods	QS = 5 (R = 2, DB = 2, W = 1) Parallel, six weeks
Participants	Study arms enrolled/completed: Opioid group: 82/63 Control group: 77/52 Neuropathic pain diagnosis: Diabetic neuropathy
Interventions	Oxycodone oral long-acting: ten to 60 mg twice daily (mean: 37 ± 21) Placebo
Outcomes	End point pain intensity: 41 ± 27 oxycodone group vs 53 ± 26 placebo group (P = 0.002) Oxycodone superior to placebo in satisfaction with medication, sleep quality & 9/14 Brief Pain Inventory parameters; median time to achieve mild pain: six vs 17 days (P = 0.017); % days with mild pain: 47 ± 39 vs 29 ± 37 (P = 0.007); NS difference in Rand Mental Health Inventory; Sickness Impact Profile; SF-36
Notes	Adverse events: nature - opioid vs placebo (n): nausea/ vomiting: 30/17 vs 6/2 Constipation: 35 vs 11 Drowsiness/Somnolence: 33 vs one Dizziness: 26 vs eight Altered cognition: NR Withdrawals due to adverse events: seven vs four

Risk of bias

Gimbel 2003 (Continued)

Item	Authors' judgement	Description
Allocation concealment?	Yes	A - Adequate

Estudis de tramadol:

- L'any 2006 es publiquen els resultats d'una revisió *Cochrane* [1] que inclou un total de 4 assajos clínics aleatoritzats i placebo controlats que es van assajar en diferents condicions (n = 338): neuropatia diabètica (2 estudis), neuràlgia post-herpètica (1 estudi) i neuropatia mixta (1 estudi). Addicionalment, també es van incloure 2 estudis comparatius: 1 amb nortriptilina (aquest assaig és no cec; n = 21) i 1 amb morfina (n = 40).

Els resultats dels estudis comparatius amb placebo mostren que el *NNT* per assolir una disminució del dolor del 50 % és de 3,8 (IC 95% 2,8 a 6,3) en la comparativa amb placebo. En quant els efectes adversos, el *NNT* és 8,3 (IC 95% 5,6 a 17) en la comparativa amb placebo.

Els autors conclouen que el tramadol es eficaç en el tractament del dolor neuropàtic tot i que el seu ús pot estar limitat pels efectes adversos (els quals són reversibles).

En la seva comparativa amb els altres fàrmacs de famílies terapèutiques diferents s'informa que la seva eficàcia és similar tot i que no existeixen dades suficients com per establir una conclusió definitiva.

- Posterior a la data de publicació de la revisió *Cochrane* existeix publicat un assaig clínic aleatoritzat, doble cec i placebo controlat que avalua l'eficàcia del tramadol en el dolor neuropàtic associat al càncer [2].

L'assaig té un durada de 6 setmanes i una n = 36 pacients amb unes dosis de tramadol 1 – 1,5 mg/kg/6h. La variable primària de valoració va ser la mesura del dolor segons escala visual (0-10), mostrant de forma estadísticament significativa millores en la branca de tractament actiu.

1. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol para el dolor neuropático (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
2. Arbaiza D, Vidal O (2007) Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Drug Investigation* 27 (1): 75–83

Estudis de lidocaïna:

- L'any 2008 es publica un revisió *Cochrane* [1] que avalua l'ús de la lidocaïna en pacients amb neuràlgia post-herpètica (definit com a dolor persistent > 1 mes posterior a la resolució de la infecció per virus VHZ). Es van incloure un total de 3 assajos clínics aleatoritzats i placebo controlats amb una participació total de 314 pacients.

El resultat de l'anàlisi combinat dels diferents assajos (metanàlisi) mostren que el tractament amb pegats de lidocaïna aconsegueixen una milloria en la variable d'alleugeriment del dolor així com en les escales visuals analògiques (EVA) d'una forma estadísticament significativa.

Els autors conclouen que amb les dades disponibles, i tot tenir certa eficàcia, NO es pot recomanar com a tractament de 1^a línia de la neuràlgia post-herpètica amb alodínia

Aquesta revisió *Cochrane* no inclou altres assajos clínics degut a deficiències de disseny: per no ser estudis aleatoritzats [2,3], per no ser un estudi cec [4], per incloure pacients amb altres tipus de dolor neuropàtic no associat a la neuràlgia post-herpètica i no presentar els resultats estratificats [5].

- Addicionalment a aquests estudis recollits per la revisió *Cochrane* existeixen 2 assajos clínics més, que estudien els pegats de lidocaïna en altres condicions diferents a la neuràlgia post-herpètica.

El primer d'ells [6] s'avalua en pacients amb dolor neuropàtic associat al càncer (n = 28; només 18 acaben l'estudi) amb un seguiment de 4 setmanes. Els resultats NO mostren millora del dolor entre el placebo i la branca de tractament.

El segon d'ells [7] s'avalua en pacients amb dolor neuropàtic associat al VIH (n = 64) i amb un seguiment de 4 setmanes. De nou, els resultats NO mostren millora del dolor entre el placebo i la branca de tractament.

1. Khaliq W, Alam S, Puri NK. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004846. DOI: 10.1002/14651858.CD004846.pub2.

2. Iseki M, Mitsuhata H, Miyazaki T, Toriumi E, Yoshino K. Relief of subacute herpetic pain and postherpetic neuralgia with repeated application of 10% lidocaine cream. *Masui* 2000; 49(11):1204–9.
3. Tajti J, Szok D, Vécsei L. Topical acetylsalicylic acid versus lidocaine for postherpetic neuralgia: results of a double-blind comparative clinical trial. *Neurobiology (Budapest)* 1999;7(2):103–8.
4. Tamakawa S, Ogawa H. Lidocaine tape (Penles - a dressing tape based on 60% lidocaine) reduces the pain of postherpetic neuralgia. *Masui* 1998;47(7):882–4.
5. Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M, et.al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomised, doubleblind, placebo-controlled study. *Pain* 2003;106:151–8.
6. Cheville AL, Sloan JA, Northfelt DW et al. (2009) Use of a lidocaine patch in the management of postsurgical neuropathic pain in patients with cancer: a phase III double-blind crossover study (N01CB). *Supportive Care in Cancer* 17: 451–60.
7. Estanislao L, Carter K, McArthur J et al. (2004) A randomized controlled trial of 5% lidocaine gel for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 37: 1584–6

Estudis de capsaicina:

- La capsaicina tòpica es pot presentar en 2 formes diferents. Formulada en forma de pomada/crema en concentracions variables entre el 0,025 % i el 0,075 %. Recentment ha estat comercialitzada una capsaicina 8 % en forma de pegat transdèrmic.
- L'ús de capsaicina en forma de pomada ha estat avaluada en 8 assajos clínics diferents [1-8]. L'avaluació conjunta d'aquests estudis ha estat realitzada per les guies clíniques NICE (maig 2010) contempla una mostra de 537 pacients, amb diferents condicions de dolor neuropàtic: 3 estudis amb neuropatia diabètica, 2 estudis amb neuràlgia post-herpètica, 1 estudi amb neuropatia associada al VIH, 1 estudi amb neuropatia associada al tractament del càncer i 1 estudi amb polineuropatia distal.

Els resultats mostren que en la mesura de la variable 'reducció del dolor del 40 % , del 50 % i millora global del pacient' NO es van trobar diferències amb el placebo, mentre altres mesures com 'la reducció del dolor segons escala d'intensitat' si van mostrar un cert avantatge cap a l'ús de la capsaicina.

A més cal tenir en compte la disparitat de les poblacions que formen els diversos estudis, ja que en casos s'ha fet com a tractament de rescat (no control del dolor tot i tractament previ) i en d'altres s'ha fet servir en pacients naïve.

Per tant els resultats mostren que tot i que poden haver-hi certs pacients que es poden beneficiar, no hi ha una evidència clara que sustenti el seu ús de forma general en els pacients amb dolor per neuropatia diabètica localitzada.

- Recentment (abril del 2010) ha estat autoritzada una nova forma de capsaicina en forma de pegats (Qutenza ®). Les indicacions aprovades són diferents de les formes de capsaicina amb pomada (aquestes neuropatia diabètica), ja que només s'ha d'utilitzar en pacients amb 'dolor neuropàtic perifèric en adults no diabètics, sol o en combinació amb altres medicaments'.

El fet de presentar-se en pegats cutanis no sistèmic fa que la concentració sigui unes 100 vegades superior a les proporcionades per les cremes. Això fa que la seva administració es faci cada 3 mesos. S'haurien de fer servir un màxim de 4 pegats (un pegat fa 14 x 20 cm) per aplicació amb un temps de 30 minuts (zona localitzada als peus per neuropatia associada al VIH) i 60 minuts (resta de zones,

i neuràlgia post-herpètica). Previ a la seva aplicació cal tractar la zona afectada amb un anestèsic tòpic fins a la completa absorció i acció del tractament.

El medicament s'ha de fer servir amb precaució en aquells pacients amb hipertensió. Igualment existeix perill en aquells pacients amb episodis adversos cardiovasculars, cosa que hauria de replantejar el seu tractament.

Tanmateix, en aquells pacients que ja estan en tractament amb opiacis i no assolixen un control adequat del dolor, i requereixen dosis d'opiacis de rescat per al control del dolor agut, la capsaicina tòpica en forma de pegats pot disminuir l'eficàcia dels opiacis, cosa que hauria de replantejar el seu tractament.

S'han avaluat un total de 4 assajos clínics pivotals per a la seva autorització com a medicament per part de l'EMEA. Dos d'aquests assajos es troben publicats [9-10], mentre que la informació dels altres dos assajos es pot trobar publicada a l'informe EPAR de l'EMEA [11]. Dos dels estudis es van realitzar en pacient amb neuràlgia post-herpètica i els altres dos estudis en pacient amb neuropatia per VIH.

Tots els estudis tenen com a variable primària de mesura, el percentatge de canvi en la mitja de la mesura del dolor segons l'escala NPRS – *numeric pain rating scale* – i com a variables secundàries d'eficàcia inclou el percentatge de pacients que tenen una reducció mínima del 30 % en l'escala NPRS, considerant que una reducció del 30-50 % té una consideració de millora clínicament moderada, i una reducció del 10-20% una millora mínimament important (aquests variables de mesura són correctes segons les *guidelines on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain*, proposades pel *committee for medicinal products for human use – CHMP* - de la EMEA)

En tots ells la branca de comparació és un fàrmac actiu, capsaicina a concentracions baixes (0,04 %) en forma de pegat.

Els estudis en pacients amb neuràlgia post-herpètica engloben en total més de 800 pacients. El resultat de la variable primària d'estudi es favorable a la branca de tractament control (capsaicina 8 %) en comparació amb el control actiu; aproximadament un 30 % del pacients amb capsaicina 8 % van assolir una

reducció del dolor, mentre que en un 20 % es va assolir en la branca control. De les variables secundàries, el 44-47 % dels pacients amb capsaicina 8 % obtenen una reducció del dolor > 30 % mentre que en la branca de control aquest percentatge és del 33-35 %.

En els estudis en pacients amb neuropatia associada al VIH i/o al seu tractament, van englobar en total més de 700 pacients. A més es van subdividir els grups de tractament amb capsaicina 8 % segons els minuts d'aplicació (30, 60 o 90 minuts).

En general els resultats (tot i ser favorables) mostren pitjor resposta que en el cas de la neuràlgia post-herpètica: un 22 % dels pacients assoleixen control del dolor amb capsaicina 8 % (amb neuràlgia post-herpètica és del 30 %) i en el grup control un 10 % (amb neuràlgia post-herpètica és del 20 %). En la valoració de les variables secundàries, un 34 % dels pacients assoleixen una reducció mínima del dolor del > 30 % (amb neuràlgia post-herpètica és del 44-47%) amb la branca de tractament actiu capsaicina 8 %, mentre que en el control es del 18 % (amb neuràlgia post-herpètica és del 33-35%). Altres dels estudis fets en pacients amb neuropatia per VIH (estudi C-119) NO va trobar diferències en la variable primària de mesura de l'eficàcia.

En quant a la seguretat, en el conjunt dels estudis fins un 84 % dels pacients tractats amb la branca d'estudi (capsaicinaal 8%) van presentar com a mínim un efecte advers: eritema, cremor, dolor, prurit, ... La majoria són poc rellevants i desapareixen al cap de set dies. No obstant cal aplicar un crema anestèsica (no incluída en la medicació, als estudis fan servir lidocaïna al 4 %) que s'ha d'aplicar 60 minuts abans de posar el pegat. Fins a un 48-55 % dels pacients van requerir d'analgèsia de rescat en els 5 dies posteriors per dolor a la zona (incloent-hi l'ús d'oxicodona) i fer servir mesures locals com fred.

Val a dir que les dades a llarg termini són limitades, ja que l'ús repetit dels pegats (no una aplicació única, com en els estudis aleatoritzats i doble cec) només consten les dades d'un estudi obert no cec (no complint criteris de qualitat de la IMMPACT o les recomanacions de la EMEA). Així, també manquen estudis comparatius amb altres fàrmacs (antiepilèptics, antidepressius i

opioides). De la mateixa forma, entre un 40-60 % dels pacients fan servir tractament concomitant de base (i pacients que són naïve) i els resultats no s'expressen segons aquestes variables de confusió, igualment en cap estudi s'informa que l'ús de la capsaicina tòpica conduexi a una disminució d'aquesta medicació de rescat. Cal remarcar que els pacients amb VIH, tot i tenir significança estadística, els resultats clínics són poc important clínicament.

Un altre factor de confusió o biaix de l'estudi es la no igualtat en les característiques basals dels pacients que formen part, i que ha requerit d'un estudi post-hoc amb l'agrupació de les dades per a un balanceig correcte de les mateixes (dades a l'informe EPAR).

- També es disposa d'una revisió *Cochrane* del maig del 2009 que avalua de forma conjunta 8 assajos clínics [XX]. Aquesta revisió inclou en la seva anàlisi els dos estudis publicats amb l'ús de capsaicina 8% pegats i 2 estudis comparats amb placebo, no contemplats al metanàlisi del NICE, mentre que per altra banda s'exclouen de la revisió 4 dels estudis inclosos pel NICE (ja que no compleixen els criteris pre-establerts).

El resultat conjunt dels 6 estudis amb capsaicina a baixa concentració (n = 389) mostren que la NNT per a tenir qualsevol alleugeriment del dolor es de 6.6 (IC 95 % 4.1 – 17) mentre que l'estudi conjunt dels 2 assajos amb capsaicina pegat a altes concentracions (n = 709) mostren que la NNT per a un alleugeriment del dolor > 30 % és de 12 (IC 95 % 6.4 – 70). La NNH per a tenir un esdeveniment advers és de 2,5 (IC 95%: 2.1 – 3.1).

La revisió conclou que l'ús de capsaicina (en qualsevol de les seves presentacions) pot aportar un cert benefici en el control del dolor en només determinats pacients.

Estudis

Referència	Tipus d'estudi, objectius	Població d'estudi	Pautes de tractament	Variable de mesura i resultats	comentaris
Berstein et al [1]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo	Neuralgia post-herpètica N = 32	Capsaicina 0,075 % Durada 6 setmanes	Reducció del 40 % del dolor reportat pel pacient: Capsaicina: 43,8 % Placebo: 6,3 % $p < 0,05$	Millores en pacients amb branca capsaicina
Watson et al [2]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo	Neuralgia post-herpètica N = 143	Capsaicina 0,075 % Durada 6 mesos	Mesura del dolor segons escala visual analògica Data not available	Pacients naive. Millores en pacients amb branca capsaicina
Donofrio et al [3]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo	Neuropatia diabètica N = 252	Capsaicina 0,075 % Durada 8 setmanes	Mesura del dolor segons escala de millora global del pacient: Capsaicina: 69.5 % Placebo: 53.4 %	Millores en pacients amb branca capsaicina Alt percentatge de responedors en branca placebo
Scheffler et al [4]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo	Neuropatia diabètica	Capsaicina 0,075 % Durada 8 setmanes	Mesura del dolor segons escala visual analògica Data not available	Millores en pacients amb branca capsaicina
Tandan et al [5]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo	Neuropatia diabètica N = 22	Capsaicina 0,075 % Durada 8 setmanes	Mesura del dolor segons escala visual analògica	Pacients que no responen a tractament previ.

				Dism. Dolor en capsaicina: 16 % Dism. Dolor en placebo: 4.1 %	Capsaicina pot ser util en pacients refractaris al dolor.
Low et al [6]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo	Polineuropatia distal N = 39	Capsaicina 0,075 % Durada 12 setmanes	Mesura del dolor segons escala visual analògica No diferències entre els dos grups	Capsaicina no aporta ventatges respecte del placebo.
Paice et al [7]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo	Neuropatia associada al VIH N = 36	Capsaicina 0,075 % Durada 4 setmanes	Mesura del dolor segons escala visual analògica Millora en el dolor en els pacients amb placebo (p = 0,042)	Capsaicina no aporta ventatges respecte del placebo (inclús podria ser pitjor).
Watson et al [8]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo	Dolor neuropàtic associat a IQ post-mastectomia x càncer N = 13	Capsaicina 0,075 % Durada 4 setmanes	Mesura del dolor segons escala visual analògica No diferències entre els dos grups	Capsaicina no aporta ventatges respecte del placebo.
Backonja et al [9] (estudi C-116)	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb tractament actiu.	Neuràlgia post-herpètica N = 402	Capsaicina 0,04 pegat vs Capsaicina 8 % pegat Durada 12 setmanes	Mesura del dolor segons escala <i>NPRS – numeric pain rating scale</i> – Basal: CAP0,04%: 5.8 CAP 8%: 6.0 % canvi en dolor	Existeixen diferències estadísticament significatives en el tractament concomitant del dolor neuropàtic. Grup capsaicina 0,04 % , un 38 % dels pacients

				segons escala: CAP 0,04%: -19,9 % (IC95% -15.8 a -24) CAP 8 %: -29.6% (IC95% -25.8 a -33.6) p = 0.007 Percentatge de pacients amb reducció de NPRS > 30% CAP 0,04%: 33% CAP 8%: 44 % p = 0.05 OR = 1,51 (IC 95% 1,00 – 2,27) Número de abandonaments Capsai 0,04 %: 9.18 % Capsai 8 %: 9.22 %	Grup capsaicina 8 %, un 50 % dels pacients (p = 0,021) Exclouen aquells pacients que tenen un consum $\geq$ de morfina 60 mg/dia o equivalents (oxicodona 30 mg/dia; fentanilo pegat 25 mcg/3d) Percentatge de pacients amb reducció de NPRS > 50%
Simpson et al [10] (estudi C-107)	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb tractament actiu.* * posteriorment va haver-hi una fase d'extensió però que és una estudi obert (n = 191) pel que no s'inclou.	Neuropatia associada al VIH (polineuropatia distal sensorial) N = 307	Capsaicina 0,04 pegat (n = 82)vs Capsaicina 8 % pegat (n = 225; aplic 30 min n = 72; aplic 60 min n = 78; aplic 90 min n = 75) Durada 12 setmanes	Mesura del dolors segons escala <i>NPRS</i> – <i>numeric pain rating scale</i> – Basal: CAP0,04%: 5.9 CAP 8%: 5.9 % canvi en dolor segons escala: CAP 0,04%: -10.7% (	Sense diferències en les característiques basals de consum de medicació concomitant per al tractament del dolor neuropàtic (opiàcis, antiepilèptics i anti-depressius) Exclouen aquells

				CAP 8 %: -22.8% p = 0.01 (en l'estudi per subgrups segons temps d'aplicació, no hi ha diferència quan s'aplica en 60 minuts) Percentatge de pacients amb reducció de NPRS > 30% CAP 0,04%: 18% CAP 8%: 34 % p = 0.01 Número de abandonaments Capsai 0,04 %: 9.18 % Capsai 8 %: 9.22 %	pacients que tenen un consum $\geq$ de morfina 60 mg/dia o equivalents (oxicodona 30 mg/dia; fentanilo pegat 25 mcg/3d) Comparativament pitjors resultats que en pacients amb neuràlgia post-herpètica
Estudi C-117 [11]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb tractament actiu.	Neuràlgia post-herpètica N = 416	Capsaicina 0,04 pegat vs Capsaicina 8 % pegat Durada 12 setmanes	Mesura del dolors segons escala <i>NPRS – numeric pain rating scale –</i> % canvi en dolor segons escala: CAP 0,04%: -24.4 % CAP 8 %: -32.0% p = 0.0108 Percentatge de	Les característiques basals dels pacients no són informades: NPRS basal Tractament concomitant Exclouen aquells pacients que tenen un consum $\geq$ de morfina 60 mg/dia o

				pacients amb reducció de NPRS > 30% CAP 0,04%: 35 % CAP 8%: 47 % p = 0.0212 Número de abandonaments Capsai 0,04 %: 8.82 % Capsai 8 %: 9.43 %	equivalents (oxicodona 30 mg/dia; fentanilo pegat 25 mcg/3d)
Estudi C-119 [11]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb tractament actiu.	Neuropatia associada al VIH (neurotoxicitat per tractament anti-retroviral) N = 494	Capsaicina 0,04 pegat (administrat en 30 min i en 60 min) vs Capsaicina 8 % pegat (administrat en 30 min i en 60 min) Durada 12 setmanes	Mesura del dolors segons escala <i>NPRS – numeric pain rating scale –</i> % canvi en dolor segons escala: CAP 0,04%: -24.6% CAP 8 %: - 29.5% p > 0,05 Percentatge de pacients amb reducció de NPRS > 30% CAP 0,04%: sense dades CAP 8%: sense dades S'informa de p > 0,05	Exclouen aquells pacients que tenen un consum $\geq$ de morfina 60 mg/dia o equivalents (oxicodona 30 mg/dia; fentanilo pegat 25 mcg/3d) Dades basals de NPRS no conegudes NO diferències en la variable primària d'estudi. Tot i no disposar de les dades, l'informe EPAR diu que no hi ha diferències en el % de pacients que

				Número de abandonaments Capsai 0,04 %: 6.17 % Capsai 8 %: 6.92 %	obtenen una reducció del dolor > 30 % Si van existir millors resultats en la branca de 30 minuts comparada amb la de 60 minuts.
--	--	--	--	--	--

1. Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR et al. (1989) Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *Journal of the American Academy of Dermatology* 21: 265–70.
2. Watson CP, Tyler KL, Bickers DR et al. (1993) A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clinical Therapeutics* 15: 510–26
3. Donofrio P, Walker F, Hunt V et al. (1991) Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin: A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Archives of Internal Medicine* 151: 2225–2229
4. Scheffler NM, Sheitel PL, Lipton MN (1991) Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 81: 288–93
5. Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB et al. (1992) Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. *Diabetes Care* 15: 8–14
6. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ et al. (1995) Double-blind, placebo-controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain* 62: 163–8
7. Paice JA, Ferrans CE, Lashley FR et al. (2000) Topical capsaicin in the management of HIV-associated peripheral neuropathy. *Journal of Pain and Symptom Management* 19: 45–52
8. Watson CP, Evans RJ (1992) The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin: a randomized trial. *Pain* 51: 375–9.
9. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER et al, for the NGX-4010 C116 Study Group. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1106-1112 .

10. Simpson DM, Brown S & Tobias J for the NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy *Neurology* 2008; 70: 2305-2313
11. Qutenza, European Public Assessment Report Scientific discussion. Available at: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Qutenza/H-909-en6.pdf>
12. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007393. DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub2.

Estudis comparatius entre fàrmacs

Comparativa entre amitriptilina vs gabapentina:

- S'han localitzat un total de 3 assajos clínics aleatoritzats amb un total de 89 pacients avaluats. Dos dels estudis es van avaluar en pacients amb neuropatia diabètica i l'altre en pacients amb neuropatia per dany espinal. Un dels assajos va ser obert. La qualitat general dels estudis es baixa, ja que dos d'ells tenen una qualificació de 3 de 5, i l'altre de 2 de 5.

Els resultats van ser favorables cap a la gabapentina en 2 dels 3 estudis, mentre que en l'altre no van existir diferències amb l'amitriptilina.

No obstant, en l'anàlisi conjunt de les dades, amitriptilina presenta una major probabilitat d'assolir una reducció mínima del dolor del 30 % comparat amb gabapentina, però no existeixen diferències entre ambdues opcions de tractament en quant al número de pacients que presenten una millora global del dolor.

Els resultats globals avalen l'ús de gabapentina com a tractament en el dolor neuropàtic però en base a la qualitat dels estudis, no es pot recomanar una opció per davant d'altra.

Comparativa entre amitriptilina vs capsaicina:

- Un únic assaig clínic compara l'ús de l'amitriptilina oral amb la capsaicina tòpica (n = 235). L'estudi, que no compleix els estàndards de qualitat en la mesura de les variables de control de l'eficàcia segons els criteris IMMPACT, no va trobar diferències en quant a l'eficàcia del tractament (amitriptilina disminueix -2,9 punts en l'escala VASpi i capsaicina disminueix -2,6; $p > 0,05$).

Comparativa entre pregabalina vs lidocaina:

- Un assaig clínic avalua pregabalina vs lidocaïna 5% en pegats, ambdues com a primera opció de tractament. Els pacients inclosos (n=150) presenten dolor per neuràlgia post-herpètica i per neuropatia diabètica.

Es tracta d'un anàlisi intermig d'un estudi que ha de reclutar més pacients (N total = 300).

Globalment els resultats mostren equivalència entre les dos opcions terapèutiques, si bé lidocaïna seria més efectiva en la neuràlgia post-herpètica i la pregabalina en la neuropatia diabètica.

Cal destacar que s'inclouen pacients amb neuropatia diabètica, indicació per a la qual la lidocaïna tòpica NO té la indicació aprovada. Pel que la qualitat metodològica de l'estudi es qüestionable i els resultats globals també.

Comparativa entre pregabalina vs oxicodona:

- Existeixen dos estudis diferents que avaluen la teràpia combinada o afegida de la pregabalina ± oxicodona. Tots dos són assajos clínics aleatoritzats, doble cecs i amb una branca amb placebo (+ tractament de base), però cap d'ells compleix els criteris *IMPACT* per a la mesura de la variable del dolor (disminució mínima del dolor del 30 %, del 50 % i millora general reportada pel pacient), pel que la validesa dels resultats és qüestionable per la poca qualitat dels estudis.

El primer dels estudis conté una mostra elevada de pacients (n=409) amb dolor neuropàtic de diversa etiologia (radiculopatia, neuràlgia post-herpètica, neuropatia diabètica o estenosi canal central) i els resultats no s'estratifiquen segons aquestes característiques. Es comparen 3 branques: i) oxicodona + placebo; ii) oxicodona + pregabalina; iii) pregabalina + placebo. Les dosis de pregabalina van ser de 150-600 mg/dia i les d'oxicodona fins 200 mg/dia.

La durada de l'estudi va ser de 12 setmanes, i fins un 78 % dels pacients tenia tractament analgèsic concomitant. Cal tenir en compte que en les característiques basals, el grup de pregabalina + placebo, tenien menys dolor, segons l'escala de valoració utilitzada.

La combinació de oxicodona + pregabalina va obtenir els millors resultats, i la de pregabalina + placebo el pitjor control del dolor.

El segon dels estudis conté una mostra de 62 pacients amb dolor neuropàtic per neuràlgia post-herpètica o neuropatia diabètica (aproximadament a parts iguals). Les dos branques de tractament van ser: pregabalina (75 – 600 mg/dia) + placebo/oxicodona (a dosis baixes: 10 mg/dia). L'estudi va tenir una durada de 4 setmanes.

Els resultats mostren com afegir oxicodona no té beneficis en el control del dolor.

Comparativa entre gabapentina vs oxicodona:

- Un únic estudi avalua l'ús conjunt de gabapentina i oxicodona. Es tracta d'un assaig clínic aleatoritzat, doble cec i amb una branca de placebo, en un total de 338 pacients amb neuropatia diabètica tractats prèviament amb gabapentina i que no assoleixen un control correcte del dolor.

Les branques d'estudi van ser: gabapentina (600-1800 mg/dia) ± oxicodona/placebo (5-80 mg/dia). La durada total de l'estudi va ser de 12 setmanes. Un 11 % dels pacients estaven en tractament concomitant amb antidepressius tricíclics, i els resultats no s'estratifiquen segons aquesta variable de confusió.

Els resultats mostren un lleuger efecte positiu de la terapia combina respecte de la monoterapia.

No obstant, aquest estudi no compleix els criteris *IMMPACT* per a la mesura de la variable del dolor (disminució mínima del dolor del 30 %, del 50 % i millora general reportada pel pacient), pel que la validesa dels resultats és qüestionable per la poca qualitat de l'estudi.

Estudis compartius amitriptilina i gabapentina

Referència	Tipus d'estudi, objectius	Població d'estudi	Pautes de tractament	Variable de mesura i resultats	comentaris
Dalocchio et al [1]	Assaig clínic aleatoritzat obert. Comparació d'eficàcia i seguretat de gabapentina vs amitriptilina	N = 25. Pacients amb neuropatia diabètica	Gabapentina: 1200 – 2400 mg c/24h Amitriptilina: 30 – 90 mg c/24h Durada 12 setmanes	Escala de dolor (mesurat de 0 a 4 punts) Gabapentina: -1,9 (-65,5 %) vs Amitriptilina -1,3 (-46,4 %) [p = 0,026] Escala de parestèsia (mesurat de 0 a 4 punts) Gabapentina: -1,8 (-60,0%) vs Amitriptilina -0,9 (-36,0 %) [p = 0,004]	Gabapentina més eficaç que amitriptilina però cal tenir en compte el tamany de la mostra. Qualitat de l'estudi segons classificació Jadad = 2/5
Morello CM et al [2]	Assaig clínic aleatoritzat doblement cec, encreuat. Comparació d'eficàcia i seguretat de gabapentina vs amitriptilina	N = 26 Pacients amb neuropatia diabètica	Gabapentina: 900 – 1800 mg c/24h vs amitriptilina: 25 – 75 mg c/24h Durada 6 setmanes	Escala d'intensitat del dolor: Gabapentina: - 0,31 vs Amitriptilina: - 0,44 [p > 0,05] Escala d'alleujament del dolor: Gabapentina 52,4 % vs amitriptilina 66,7 % [p > 0,05]	No diferències entre les dos alternatives de tractament Qualitat de l'estudi segons classificació Jadad = 3/5
Rintala DH et al [3]	Assaig clínic aleatoritzat doblement cec i encreuat.	N = 38 Pacients amb	Gabapentina: fins a 3600 mg c/24h vs	Reducció del 30 % del dolor reportat pel	Gabapentina més eficaç que

	Comparació d'eficàcia i seguretat de gabapentina i amitriptilina comparat amb placebo i fenitoina.	neuropatia per dany espinal	amitriptilina: fins a 150 mg c/24h Durada 8 setmanes	pacient: Amitriptilina 59,1 % vs Gabapentina 22,7 %	amitriptilina però cal tenir en compte el tamany de la mostra. Qualitat de l'estudi segons classificació Jadad = 3/5
--	--	-----------------------------	---	---	---

1. Dallochio C, Buffa C, Mazzarello P, Chiroli S. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. J Pain Symptom Manage 2000; 20: 280-285.
2. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. Arch Intern Med 1999; 159: 1.931-1.937.
3. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D et al. (2007) Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 88: 1547–60 (erratum in Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 89: 1206)

Estudi comparatiu de pregabalina i lidocaïna tòpica

Referència	Tipus d'estudi, objectius	Població d'estudi	Pautes de tractament	Variable de mesura	comentaris
Baron et al; [1]	Assaig clínic aleatoritzat i obert.	Pacients amb neuropatia diabètica i neuràlgia post-herpètica N = 150	Pregabalina: 150 – 600 mg/dia vs Lidocaïna pegat 5% 12 hores/dia Durada 4 setmanes	Mesura dels pacients responedors (aquells que presenten >2 punts de diferència des del basal, en una escala numèrica de 11 punts) Totals: LDCN resp: 65.3% PGB resp: 62.0 % Pacients amb neuropatia post-herp: LDCN resp: 63.0 % PGB resp: 37.5 % Pacients amb neuropatia diabètica: LDCN resp: 65.9 % PGB resp: 78.6 % .	Es tracta d'un anàlisi intermig de l'assaig (previsió de reclutament de 300 pacients). S'inclouen pacients amb neuropatia diabètica indicació NO aprovada per a la lidocaïna tòpica. Els resultats mostren globalment una resposta similar entre lidocaïna i pregabalina. No es fa una estratificació dels resultats del grup de la pregabalina en funció de la dosi utilitzada.

1. Baron R, Mayoral V, Leijon G et al. (2009) Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster in comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: interim analysis from an open-label, two-stage adaptive, randomized, controlled trial. Clinical Drug Investigation 29: 231–41

Estudi comparatiu de amitriptilina i capsaicina tòpica

Referència	Tipus d'estudi, objectius	Població d'estudi	Pautes de tractament	Variable de mesura	comentaris
Biesbroeck R et al [1]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i doble simulat.	Neuropatia diabètica (focalitzada en el peu) N = 235	Capsaicina pomada 0,075 % Vs Amitriptilina via oral (10-75 mg/dia) Durada 8 setmanes	Mesura del dolor segons escala visual analògica. Sense diferències estadísticament significatives entre ambdós grups. Tots dos assoleixen un 8-10 % de reducció de > 40 % del dolor	Sense diferències entre les alternatives.

1. Biesbroeck R, Bril V, Hollander P, Kabadi U, Schwartz S, Singh SP, Ward WK, Bernstein JE. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. Adv Ther. 1995; 12(2):111-20.

Estudi comparatiu de pregabalina i oxicodona:

Referència	Tipus d'estudi, objectius	Població d'estudi	Pautes de tractament	Variable de mesura	Resultats
Gatti et al; [1]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, doble simulat i de control amb tractament actiu.	Pacients amb neuropatia mixta (radiculopatia, neuràlgia post-herpètica, neuropatia diabètica, estenosi canal espinal central)* N = 409 * Van existir diferències significatives (menys pacients amb neuropatia post-herpètica en el grup d'oxicodona + placebo).	Pregabalina fins a 600 mg/dia i oxicodona fins a 200 mg/dia. Branques de tractament Oxicodona + placebo Pregabalina + placebo Oxicodona + prebaga Durada 12 setmanes	Mesura del dolor segons escala numèrica (0-10) Reducció global del dolor: OXIC+PGB: - 80 % (basal: 7.51; fi: 1.49) OXIC+plac: -76 % (basal: 7.43; fi: 1.96) PGB+plac: -46 % (basal: 5.60; fi: 3.04) P < 0,003 Pèrdues: OXIC+PGB: 37.86% OXIC+plac: 25.74 % PGB+plac: 19.40 %	Els pacients NO son naïve i prèviament fan algun tipus de tractament (78 % dels pacients) Existeixen diferències significatives en les característiques basals en quant al dolor (menys greu en pacients amb pregabalina). La combinació de prebalina+oxicodona pot ser una opció eficaç en els pacients amb dolor moderat-greu que no responen a tractament previ. L'ús de la combinació permet la reducció de les dosis (comparat amb monoteràpia) de OXIC en un 22% i de PGB en un 51%

Zin et al; [2]	Assaig clínic aleatoritzat doble cec i placebo controlat	Pacients amb neuràlgia post-herpètica i neuropatia diabètica N = 62 (aproximadament un 52 % són pacients amb neuràlgia post-herpètica)	Prebabilina (75 – 600 mg/dia) + Oxycodona vs plac (10 mg/dia) Durada 4 setmanes	Mesura dels pacients responedors (aquells que presenten >2 punts de diferència des del basal, en una escala visual 0-10) GBP+placebo inici: 6.73 GBP+OXIC basal: 6.85 GBP+placebo fi → 76 % responedors GBP+OXIC fi → 69 % responedors Sense diferències estadístiques Pèrdues: GBP+placebo: 15.2% GBP+OXIC: 20.7%	Afegit al tractament de base , oxycodona (dosis baixes) NO mostra avantatges.
----------------	--	---	--	--	---

1. Gatti A, Sabato AF, Occhioni R et al. (2009) Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: Results of a multicenter Italian study. European Neurology 61: 129–37
2. Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ. A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. J Pain. 2010 May;11(5):462-71.

Estudi comparatiu de gabapentina i oxicodona:

Referència	Tipus d'estudi, objectius	Població d'estudi	Pautes de tractament	Variable de mesura	Comentaris
Hanna et al; [1]	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, i placebo controlat.	Pacients amb neuropatia diabètica en tractament previ amb gabapentina N = 338	Gabapentina: 600 – 1800 mg c/24h Oxicodona: 5 – 80 mg Branques: GBP + placebo GBP + oxicodona Durada 12 setmanes	Mesura del dolor segons escala visual <i>Box scale-11 pain score</i> GBP+plac ini: 6.5 GBP+plac fi: 5.0 (Δ -1.5) GBP+OXIC ini: 6.4 GBP+OXIC Fi: 4.3 (Δ -2,1) p = 0,03 Pèrdues: GBP+plac: 22% GBP+oxicodo: 26 %	Els pacients NO son naive, i estan prèviament tractats a dosis elevades de gabapentina. Un 11 % dels pacients prenen concomitantment antidepressius tricíclics Afegir oxicodona al tractament de base mostra ser eficaç en el control del dolor.

1. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC (2008) Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European Journal of Pain* 12: 804–13.

ESTUDIS SOBRE EL TRACTAMENT DE LA NEURÀLGIA DEL TRIGEMIN

Diferents fàrmacs s'han estudiat en el tractament de la neuràlgia del trigemin:

- Antiepilèptics: carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, clonazepam, gabapentina, fenitoina, àcid valproic.
- Relaxants musculars: baclofen, tizanidina.
- Antipsicòtics: pimozida.

Un total de 4 assajos placebo controlats s'han realitzat amb carbamazepina, amb un total de 147 pacients [1-4] fent servir dosis entre 200 i 2400 mg. En una revisió feta d'aquests estudis mostra que el *NNTB* per assolir un alleugeriment del dolor es de 1,7 [5]; al voltant del 58 % dels pacients van assolir un resposta positiva (comparativament al 40 % de la branca placebo). Els principals efectes adversos associats al tractament són: somnolència, marejos, nàusees i vòmits. El *NNTH* per a causar efectes lleus és de 3,4 i de 24 per als efectes greus.

D'altra banda cal tenir en compte el potencial d'interaccions (veure taula sobre característiques dels fàrmacs) ja que és un potent substrat i inductor del citocrom p450 3A4.

La revisió conclou que el tractament de la neuràlgia del trigemin amb carbamazepina és efectiu en el control de la simptomatologia (evidència moderada-elevada).

L'oxcarbazepina és un anàleg de la carbamazepina desenvolupat amb l'objectiu de reduir el seu número d'efectes adversos així com el seu potencial d'interaccions. Existeixen 3 assajos clínics doble cecs que avaluen l'ús de l'oxcarbazepina, controlats amb carbamazepina, en un total de 130 pacients (dosis compreses entre 600 i 1800 mg c/24h) [6-8]. Els resultats d'un metanàlisi mostren que les dues medicacions van ser igualment efectives assolint una reducció de més del 50% dels atacs del dolor en un 88% dels pacients en tots dos grups [5]. Al tractar-se d'estudis no avaluats en front de placebo no es van poder calcular els estadístics *NNTB* ni *NNTH*. La mateixa revisió conclou que el tractament de la neuràlgia del trigemin amb oxcarbazepina és probablement efectiu en el control de la simptomatologia (evidència moderada)

Els estudis amb altres fàrmacs indiquen que baclofen, comparat amb placebo, va ser superior a aquest en la reducció del número de dolors (evidència baixa) [9] i que lamotrigina podria ser efectiva com a fàrmac afegit en la neuràlgia resistent a

tractaments previs (evidència baixa) [10]. Petits estudis oberts han altres fàrmacs (pimozida, clonazepam, gabapentina i àcid valproic) sugereixen que podrien tenir alguna utilitat però el disseny dels estudis així com el número de pacients que participen no permeten obtenir una conclusió en quant al seu ús (evidència baixa) [5, 11-12]

1. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29: 265–267.
2. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia. *Arch Neurol* 1968; 19: 129–136.
3. Nicol CF. A four year double blind study of tegretol in facial pain. *Headache* 1969; 9: 54–57.
4. Rockcliff BW, Davis EH. Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1996; 15: 129–136.
5. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008; 71:1183.
6. Beydoun A. Clinical use of tricyclic anticonvulsants in painful neuropathies and bipolar disorders. *Epilepsy Behav* 2002; 3: S18–S22.
7. Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 152S–158S.
8. Liebel JT, Menger N, Langohr H. Oxcarbazepine in der Behandlung der Trigeminalneuralgie. *Nervenheilkunde* 2001; 20: 461–465.
9. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol* 1984; 15: 240–244.
10. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 73: 223–230.
11. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, et al. Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1989; 46: 960–963.
12. Fromm GH, Aumentado D, Terrence CF. A clinical and experimental investigation of the effects of tizanidine in trigeminal neuralgia. *Pain* 1993; 53: 265–271.

Característiques dels fàrmacs: efectes adversos, contraindicacions, precaucions, ús en situacions especials, interaccions

Fàrmac	Efectes adversos (EA), contraindicacions (CI) i precaucions (P)	Ajust posològic en situacions clíniques especials	Interaccions
Antidepressius tricíclics			
Amitriptilina N06AA09 Imipramina N06AA02 Nortriplina N06AA10 Clomipramina N06AA04	<u>EA:</u> - > 10%: Efectes anticolinèrgics: sedació, somnolència, visió borrosa, midriasi, fatiga, sequedat bucal, cefalea, retenció d'orina, restrenyiment. - 1-10%: alteracions cardiovasculars (arítmies, bloqueig, hipotensió), nàusees, ili, confusió, desorientació. - Increment de les conductes de suïcidi. - fototoxicitat <u>CI:</u> - Ús amb IMAOs (fenelzina, tranilcipromina, moclobemida) risc de sde serotoninèrgic. Cal suspendre aquests fàrmacs un mínim de 2 setmanes abans d'iniciar el tractament amb antidepressius tricíclics. - Fase aguda post-IAM. - Ús amb cisaprida (possibilitat d'alteracions del ritme cardíac). <u>P:</u> - Pacients amb antecedents de epilèpsia i disfunció hepàtica. - Pels seus efectes anticolinèrgics precaució en pacients amb retenció urinària i glaucoma.	- Precaució si IH - Embaràs: categoria C	- Potenciació de fàrmacs que actuen al SNC: alcohol, antihistamínics H1 de 1^a generació, barbitúrics, benzodiazepines - Risc d'hiperpirèxia si ús amb neurolèptics - Inhibidors del CYP 2D6 i 3A4, increment de les concentracions d'amitriptilina: quinidina, cimetidina, antifúngics azòlics, inhibidors de la proteasa, claritromicina

	- Precaució amb els pacients amb hipertiroidisme.		
Antidepressius inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina			
Venlafaxina NO6A X16	<u>EA:</u> - > 10%: Cefalea, sequedat bucal, nàusees, sudoració. - 1-10%: Insomni, marejos, , nerviosisme, sedació, confusió, nerviosisme, hipertonia muscular, midriasi, hipertensió, palpitations, restrenyiment, vòmits, disminució de la líbido, astenia, fatiga, hiponatrèmia, hipercolesterolemia, convulsions. - Increment de les conductes de suïcidi. <u>CI:</u> - Ús amb IMAOs (fenelzina, tranilcipromina, moclobemida) risc de sde serotoninèrgic. <u>P:</u> - Retirar el fàrmac de forma progressiva durant 1-2 setmanes - Prendre amb menjar. - Precaució en pacients amb glaucoma. - Precaució en pacients amb HTA no controlada, cardiopatia i arítmies. - Pacients amb hemorràgies actives, anticoagulants i anti-agregants.	- Reduir un 50 % la dosi si $Cl_{cr} < 30$ ml/min o HD. - Reduir un 50 % la dosi si IH lleu-moderada. No utilitzar si IH greu. - Embaràs: categoria C	- Linezolid poseeix efecte IMAO, pel que no s'han d'administrar conjuntament. - Inhibidors del CYP 3A4 incrementen la [] de venlafaxina: antifúngics azòlics, inhibidors de la proteasa, claritromicina.
Duloxetina N06AX21	<u>EA:</u> - > 10%: Nàusees, cefalea, marejos, somnolència, sequedat bucal. - 1-10 %: disminució de la ingesta, pèrdua de pes, insomni, agitació, alteració de la libido, temblors, parestèsies, visió borrosa, acúfens, palpitations, rubor, restrenyiment, vòmits, diarrea, dispepsia, hiperhidrosis, dolor muscular, hiponatrèmia.	- No utilitzar si IR greu ($Cl_{cr} < 30$ ml/min). - No utilitzar si IH. - Embaràs: categoria C	- Inhibidors del CYP 1A2 (ciprofloxacino, fluvoxamina). Augment de [] de duloxetina. - ISRS, risc de sde serotoninèrgic. - Duloxetina inhibeix el CYP2D6: precaució amb: risperidona, ADT, flecainina, propafenona i metoprolol

	- Increment de les conductes de suïcidi <u>CI:</u> - Contraindicat si HTA elevada no controlada. Risc de crisis hipertensives - Us amb IMAOs (fenelzina, tranilcipromina, moclobemida) risc de sde serotoninèrgic. <u>P:</u> - Retirar el fàrmac de forma progressiva durant 1-2 setmanes - Precaució en pacients amb glaucoma. - Precaució si hemorràgia activa i/o antiagregants i/o anticoagulants		
Anti-epilèptics			
Gabapentina N03AX12	<u>EA:</u> - >10%: increment de les infeccions virals, somnolència, marejos, ataxia, alteracions visuals (diplopia), fatiga, febre. - 1-10%: leucopenia, anorexia, augment de la ingesta, confusió, depressió, ansietat, nerviosisme, amnèsia, temblor, insomni, cefalea, vertigen, hipertensió, vasodilatació, disnea, edema, artràlgies. - Increment de les conductes de suïcidi <u>CI:</u> - al·lergia/hipersensibilitat al fàrmac <u>P:</u> - Retirada progressiva del fàrmac - Falsos positius en les tires reactives de lectura de proteïnes en orina	- Ajust posològic en funció si IR: - Cl_{cr}: > 80 ml/min; dosi màx: 3600 mg - Cl_{cr}: 50-79 ml/min; dosi màx: 1800 mg - Cl_{cr}: 30-49 ml/min; dosi màx: 900 mg - Cl_{cr}: 15-29 ml/min; dosi màx: 600 mg - Cl_{cr}: < 15 ml/min; dosi màx: 300 mg - HD: 300 mg post-sessió - Embaràs: categoria C.	- Augment de les [] de gabapentina quan s'adminis-tra amb opiacis. - Reducció de l'absorció amb els antiàcids. Administrar un mínim de 2 hores després o 30 minuts abans.
Pregabalina N03AX16	<u>EA:</u> - >10%: Marejos, somnolència - 1-10%: alteracions de l'estat d'ànim, confusió, irritació, desorientació, insomni, augment de la	- Ajust posològic en funció si IR: - Cl_{cr}: > 60 ml/min; dosi màx: 600 mg	- Escàs metabolisme hepàtic, sense interaccions d'interés. - Pot potenciar l'efecte d'altres depressors del SNC (etanol, lorazepam).

	ingesta, augment de pes, ataxia, sedació, parestesies, temblors, visió borrosa, vertigen, vòmits, sequedat bucal, restrenyiment, fatiga, edema - Increment de les conductes de suïcidi <u>CI:</u> - al·lèrgia/hipersensibilitat al fàrmac <u>P:</u> - Increment de pes/alteracions de la glucèmia en pacients diabètics. - Precaució en pacients amb ICC - Retirada progressiva del fàrmac.	- Cl_{cr}: 30-59 ml/min; dosi màx: 300 mg - Cl_{cr}: 15-29 ml/min; dosi màx: 150 mg - Cl_{cr}: < 15 ml/min; dosi màx: 75 mg - HD: dosi complementària de 25-100 mg post-sessió - Embaràs: categoria C.	
Carbamazepina N03AF01	<u>EA:</u> - >10%: leucopenia, mareig, ataxia, somnolència, fatiga, nàusees, vòmits, alteracions dels enzims hepàtics, dermatitis. - 1-10%: eosinofília, trombocitopènia, edema, augment de pes, hiponatremia, SIADH, cefalea, visió borrosa, sequedat bucal - Reaccions d'hipersensibilitat sistèmica. <u>CI:</u> - Bloqueig auriculo-ventricular - Antecedents de porfíria hepàtica, depressió medul·lar, osteoporosis. - Ús amb IMAOs (fenelzina, tranilcipromina, moclobemida) risc de síndrome serotoninèrgic. <u>P:</u> - Cal fer un seguiment de la funció hepàtica, anàlisi d'orina i determinació del BUN de forma periòdica. - Efectes anticolinèrgics, precaució en pacients amb glaucoma. - Precaució amb diurètics (hiponatremia sintomàtica)	- Pacients d'origen Xinès i Tailandès tenen major risc de tenir Síndrome de Steven Johnson. - Precaució si IH	Es substrat i inductor del CYP 3A4: - Els inhibidors augmenten les seves [] plasmàtiques: macròlids, antifúngics azòlics, loratadina, olanzapina, quetiapina, IPs, diltiazem, verapamilo, cimetidina, suc de pomelo. - Els inductors disminueixen les seves [] plasmàtiques: buprenorfina, felbamat, fenobarbital, fenitoïna, primidona, oxcarbazepina, clonazepam, sertralina, mianserina, teofilina, rifampicina, herba de St Joan - Fàrmacs amb disminució de nivells plasmàtics: tramadol, metadona, haloperidol, clozapina, risperidona, lamotrigina, topiramato, itraconazol, imatinib, alprazolam, midazolam, prednisolona, IPs, anticonceptius hormonals, anticoagulants orals, ciclosporina, everolimus, levotiroxina, dihidropiridines, digoxina. - Augment de la hepatotoxicitat amb isoniàcida

Oxcarbazepina N03AF02	<u>EA:</u> - >10%: somnolència, cefalea, diplopia, nàusees, vòmits i fatiga . - 1-10%: Hiponatrèmia, confusió, depressió, apatia, temblors, atàxia, vertigen, diarrea/restrenyiment, acné, alopecàcia, erupcions cutànies, astènia. - Reaccions d'hipersensibilitat sistèmica <u>CI:</u> - Al·lèrgia i/o hipersensibilitat coneguda, també a carbamazepina. <u>P:</u> - Precaució amb AINEs i ISRS, es potencia la hiponatrèmia. - Cal controlar als pacients amb trastorns de la conducció cardíaca. - Retirar de forma progressiva en 1-2 setmanes.	- Pacients amb IR greu ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) fer servir el 50 % de la dosi habitual. - Embaràs: categoria C	- L'oxcarbazepina inhibeix el CYP 2C19: augmenta les concentracions de fenitoina. - L'oxcarbazepina indueix el CYP 3A4: disminueix les concentracions de dihidropiridines, anticonceptius orals.
Opiacis			
Tramadol N02AX02	<u>EA:</u> - >10%: nàusees, somnolència, vertigen. - 1-10%: cefalea, restrenyiment, vòmits, sequedat de boca, mareig, confusió. <u>CI:</u> - Ús amb IMAOs (fenelzina, tranilcipromina, moclobemida) risc de sde serotoninèrgic. - Epilèpsia no controlada - En els pacients amb abstinència a opiacis <u>P:</u> - Retirar el fàrmac de forma progressiva durant 1-2 setmanes. - Es pot desenvolupar tolerància i dependència física i psíquica - Precaució en pacients amb hipertensió endocraneal i/o traumatismes craneals i en situació de shock.	- Es recomana precaució / disminució de dosi si IR o IH. - Embaràs: categoria C	- Potenciació dels efectes sedants amb altres depressors del SNC: alcohol, benzodiazepines, neuroleptics, antihistaminics de primera generació. - Potenciació de l'efecte convulsivant amb altres fàrmacs: antidepressius tricíclics, ISRS, neuroleptics. - Disminució del seu efecte amb l'administració conjunta amb carbamazepina.

Morfina N02AA01	<u>EA:</u> - >10%: sedació/somnolència, depressió respiratòria, nàusees, vòmits, restrenyiment, desorientació, sudoració, tolerància - 1-10%: cefalea, hipertensió intracraneal, sequedat de boca, taquicardia/bradicardia, hipertensió/hipotensió, apnea, retenció urinària, reducció de la líbido, visió borrosa. <u>CI:</u> - Depressió respiratòria/ obstrucció de les vies aèrees. Crisis asmàtiques - Ili paralític, manca de buidament gàstric - Malaltia hepàtica aguda - Augment de la pressió intracraneal o traumatisme craneal. <u>P:</u> - Precaució en pacients amb hipotiroidisme, shock, insuficiència adrenocortical, alcoholisme agut, hipertrofia prostàtica.	- Es recomana precaució / disminució de dosi si IR o IH - Embaràs: categoria C.	- Ús amb IMAOs (fenelzina, tranilcipromina, moclobemida) risc de sde serotoninèrgic. - Potenciació de l'efecte sedant amb altres depressors del SNC: antidepressius tricíclics, anestèsics, benzodiazepines, barbitúrics, neurolèptics i alcohol.
Oxicodona N02AA05	<u>EA:</u> - >10%: sedació/somnolència, depressió respiratòria, nàusees, vòmits, restrenyiment, desorientació, sudoració, tolerància - 1-10%: cefalea, hipertensió intracraneal, sequedat de boca, taquicardia/bradicardia, hipertensió/hipotensió, apnea, retenció urinària, reducció de la líbido, visió borrosa. <u>CI:</u> - Depressió respiratòria/ obstrucció de les vies aèrees. Crisis asmàtiques - Ili paralític, manca de buidament gàstric - Malaltia hepàtica aguda - Augment de la pressió intracraneal o traumatisme craneal.	- Es recomana precaució / disminució de dosi si IR o IH - Embaràs: categoria C.	- Ús amb IMAOs (fenelzina, tranilcipromina, moclobemida) risc de sde serotoninèrgic. - Potenciació de l'efecte sedant amb altres depressors del SNC: antidepressius tricíclics, anestèsics, benzodiazepines, barbitúrics, neurolèptics i alcohol.

	<u>P:</u> - Precaució en pacients amb hipotiroidisme, shock, insuficiència adrenocortical, alcoholisme agut, hipertrofia prostàtica.		
Medicaments tòpics			
Lidocaina N01BB02	<u>EA:</u> - Reacció en la zona d'aplicació (envermelliment) <u>CI:</u> - Hipersensibilitat al principi actiu. - Pell inflamada, lesionada, amb malaltia activa per virus Herpes-Zoster, dermatitis o altres ferides <u>P:</u> - Precaució en no fer servir sobre mucoses.	- No fer servir durant l'embaràs o l'alletament per manca d'estudis. Categoria C.	- No s'han destacat interaccions clínicament rellevants (degut a que presenta escassa absorció sistèmica).
Capsaicina N01BX04	<u>EA:</u> - Reacció en la zona d'aplicació (envermelliment, picor, cremor, prurit) <u>CI:</u> - Hipersensibilitat al principi actiu. <u>P:</u> - Precaució en la seva aplicació; cal fer servir guants de nitril (els de làtex no serveixen). - Fer servir només en pell seca i intacta sense ferides. NO fer servir en cara ni mucoses - Precaució en pacients amb HTA, episodis cardiovascular, o tractament amb opiacis.	- No cal fer ajust de dosis en pacients amb IR o IH. - No fer servir durant l'embaràs o l'alletament per manca d'estudis. Categoria C.	- No s'han destacat interaccions clínicament rellevants (degut a que presenta escassa absorció sistèmica).

Presentacions comercials i costos dels fàrmacs

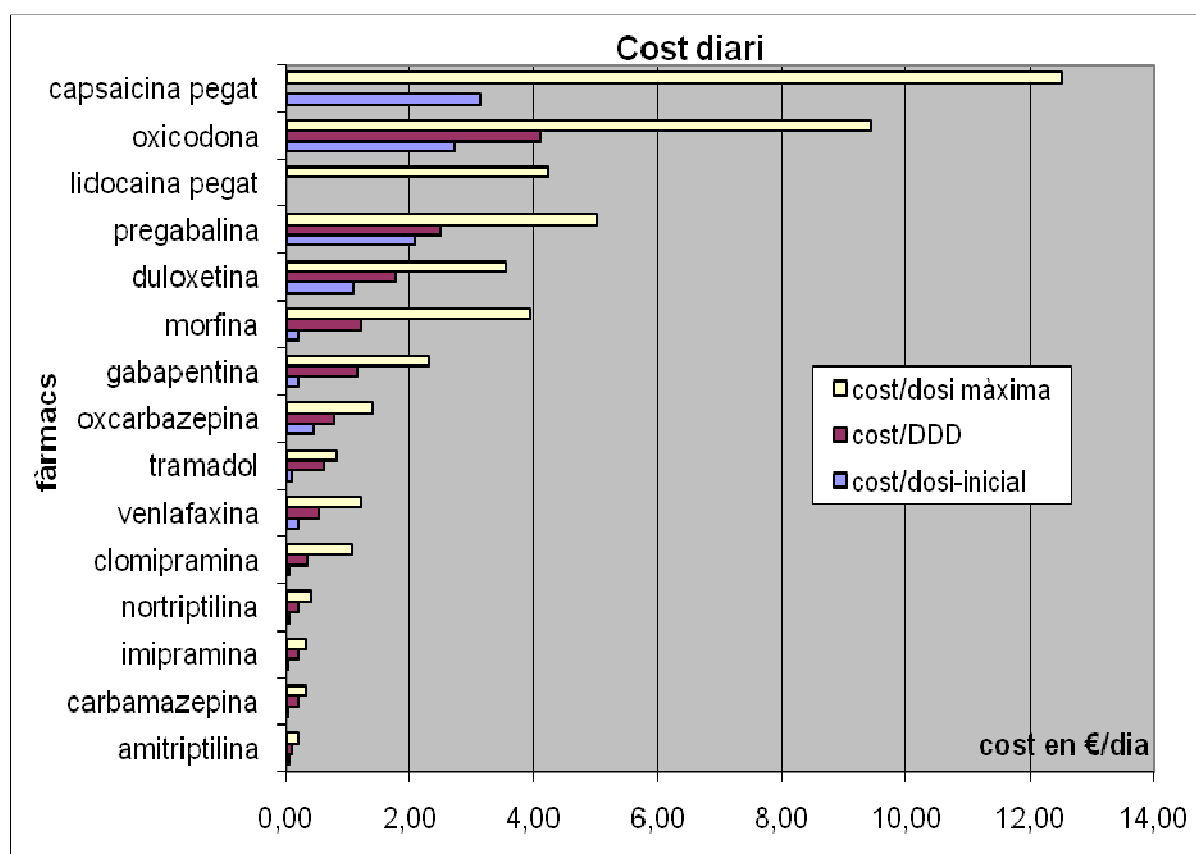
Fàrmac	Marca comercial; presentacions	Cost ¹	DDD ²
Antidepressius tricíclics			
Amitriptilina	Tryptizol 10 mg (24 comp)	1,06 €	75 mg/dia
	Tryptizol 25 mg (24 i 60 comp)	1,56 €; 2,23 €	
	Deprelío 25 mg (30 comp)	3,14 €	
	Tryptizol 50 mg (30 comp)	2,83 €	
	Tryptizol 75 mg (30 comp)	3,12 €	
Imipramina	Tofranil 10 mg (60 grag)	1,87 €	100 mg/dia
	Tofranil 25 mg (50 grag)	2,11 €	
	Tofranil 50 mg (30 grag)	3,01 €	
	Tofranil pamoat 75 mg (28 caps)	3,33 €	
	Tofranil pamoat 150 mg (28 caps)	4,65 €	
Nortriplina	Norfenazin 10 mg (30 comp)	1,86 €	75 mg/dia
	Norfenazin 25 mg (30 comp)	2,06 €	
	Paxtibi 25 mg (25 comp)	2,12 €	
Clomipramina	Anafranil 10 mg (50 comp)	3,12 €	100 mg/dia
	Anafranil 25 mg (40 comp)	3,33 €	
	Anafranil 75 mg (28 comp)	7,54 €	
Antidepressius inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina			
Venlafaxina	Venlafaxina EFG 37,5 mg (60 comp)	12,24 €	100 mg/dia
	Venlafaxina EFG 50 comp (30 comp)	8,16 €	
	Venlafaxina EFG 75 mg (60 comp)	24,49 €	
	Venlafaxina EFG retard 37,5 mg (30 caps)	8,74 €	
	Venlafaxina EFG retard 75 mg (14 i 30 caps)	6,62 €; 12,24 €	
	Venlafaxina EFG retard 150 mg (30 caps)	24,49 €	
	Dobupal 37,5 mg (60 comp)	17,48 €	
	Dobupal 50 mg (30 comp)	11,66 €	
	Dobupal 75 mg (60 comp)	34,98 €	
	Dobupal retard 75 mg (30 caps)	38,00 €	
	Dobupal retard 150 mg (30 caps)	61,82 €	
	Vandral retard 75 mg (30 comp)	38,00 €	
	Vandral retard 150 mg (30 comp)	61,82 €	
Duloxetina	Cymbalta 30 mg (28 comp)	30,99 €	60 mg/dia
	Cymbalta 60 mg (28 comp)	49,58 €	
	Xeristar 30 mg (28 comp)	30,99 €	
	Xeristar 60 mg (28 comp)	49,58 €	

Anti-epilèptics			
Gabapentina	Gabapentina EFG 300 mg (30 i 90 comp)	5,81 €; 17,39 €	1800 mg/dia
	Gabapentina EFG 400 mg (30 i 90 comp)	7,74 €; 23,21 €	
	Gabapentina EFG 600 mg (90 comp)	34,81 €	
	Gabapentina EFG 800 mg (90 comp)	46,43 €	
	Neurontin 300 mg (30 i 90 comp)	8,29 €; 24,87 €	
	Neurontin 400 mg (30 i 90 comp)	11,05 €; 33,16 €	
	Neurontin 600 mg (90 comp)	49,74 €	
	Neurontin 800 mg (90 comp)	66,31 €	
Pregabalina	Lyrica 25 mg (56 caps)	23,14 €	300 mg/dia
	Lyrica 75 mg (56 caps)	58,2 €	
	Lyrica 150 mg (56 caps)	96,83 €	
	Lyrica 300 mg (56 caps)	140,72 €	
Carbamazepina	Carbamazepina EFG 200 mg (50 i 100 comp)	3,12 €; 4,14 €	1000 mg/dia
	Carbamazepina EFG 400 mg (30 i 100 comp)	3,12 €; 7,96 €	
	Tegretol 200 mg (50 i 100 comp)	4,14 €; 7,90 €	
	Tegretol 400 mg (100 comp)	14,67 €	
Oxcarbazepina	Epilexter 300 mg (100 comp)	31,71 €	1000 mg/dia
	Epilexter 600 mg (100 comp)	63,41 €	
	Epilexter sol.oral 60 mg/ml (250 ml)	15,85 €	
	Oxcarbazepina EFG 300 mg (100 comp)	22,10 €	
	Oxcarbazepina EFG 600 mg (100 comp)	46,33 €	
	Trileptal 300 mg (100 mg)	31,71 €	
	Trileptal 600 mg (100 mg)	63,41 €	
	Trileptal sol.oral 60 mg/ml (250)	15,85 €	
Opiacis			
Tramadol	Tramadol EFG 50 mg (20 i 60 caps)	3,12 €; 6,23 €	300 mg/dia
	Tramadol EFG 100 mg/ml gotes (10 i 30 ml)	3,20 €; 9,55 €	
	Adolonta 50 mg (20 i 60 caps)	3,12 €; 8,90 €	
	Adolonta retard 50 mg (20 i 60 caps)	3,12 €; 8,90 €	
	Adolonta retard 100 mg (20 i 60 comp)	11,41€; 29,18 €	
	Adolonta retard 150 mg (20 i 60 comp)	16,47€; 42,06 €	
	Adolonta retard 200 mg (20 i 60 comp)	21,51€; 54,87 €	
	Adolonta 100 mg/ml gotes 30 ml	13,74 €	
	Ceparidin 50 mg (60 caps)	8,90 €	
	Dolodol flash 50 mg (20 i 60 comp)	3,72 €; 9,88 €	
	Dolodol retard 100 mg (20 i 60 caps)	9,83 €; 25,06 €	
	Dolodol retard 150 mg (20 i 60 caps)	13,11 €; 33,41 €	
	Dolodol retard 200 mg (20 i 60 caps)	15,72 €; 40,10 €	
	Dolpar retard 100 mg (30 comp)	17,87 €	

	Dolpar retard 200 mg (30 comp) Dolpar retard 300 mg (30 comp) Gelotradol 50 mg (30 i 60 caps) Gelotradol retard 100 mg (20 i 60 caps) Gelotradol retard 150 mg (20 i 60 caps) Gelotradol retard 200 mg (20 i 60 caps) Tradonal retard 50 mg (60 caps) Tradonal retard 100 mg (60 caps) Tradonal retard 150 mg (60 caps) Tradonal retard 200 mg (60 caps) Tioner 50 mg (20 i 60 caps) Tioner retard 100 mg (20 i 60 caps) Tioner retard 150 mg (20 i 60 caps) Tioner retard 200 mg (20 i 60 caps) Tioner gotas 100 mg/ml 30 ml Zytram retard 75 mg (14 i 56 caps) Zytram retard 150 mg (28 caps) Zytram retard 200 mg (28 caps) Zytram retard 300 mg (28 caps) Zytram retard 400 mg (28 caps)	28,6 € 41,21 € 3,12 €; 8,9 € 5,93 €; 17,78 € 8,90 €; 26,69 € 11,89 €; 35,58 € 18,36 € 29,18 € 42,06 € 54,87 € 3,12 €; 8,90 € 11,41 €; 29,18 € 16,47 €; 42,06 € 21,51 €; 54,87 € 13,74 € 5,42 €; 17,62 € 18,30 € 22,14 € 33,22 € 44,27 €	
Morfina retard	MST continuus 5 mg (60 comp) MST continuus 10 mg (60 comp) MST continuus 15 mg (60 comp) MST continuus 30 mg (60 comp) MST continuus 60 mg (60 comp) MST continuus 100 mg (60 comp) MST continuus 200 mg (30 comp)	6,18 € 11,33 € 14,22 € 26,91 € 49,36 € 73,59 € 59,12 €	100 mg/dia
Morfina alliberament ràpid	Sevredol 10 mg (12 comp) Sevredol 20 mg (12 comp) Oramorph sol 2 mg/ml (100 i 250 ml; 5 ml ud) Oramorph sol 6 mg/ml (5 ml ud) Oramorph sol 20 mg/ml (20 i 100 ml; 5 ml ud)	2,54 € 3,67 € 3,79 €; 9,49 €; 23,04 € 23,04 € 7,93 €; 37,79 €; 23,04 €	100 mg/dia
Oxicodona retard	Oxycontin 5 mg (28 compr) Oxycontin 10 mg (28 compr) Oxycontin 20 mg (28 compr) Oxycontin 40 mg (28 compr) Oxycontin 80 mg (28 compr)	7,63 € 15,27 € 30,6 € 61,63 € 101,5 €	75 mg/dia
Oxicodona Alliberament ràpid	Oxynorm 5 mg (28 caps) Oxynorm 10 mg (28 caps) Oxynorm 20 mg (28 caps)	6,56 € 11,8 € 23,39 €	75 mg/dia

	Oxynorm concentrat solució 10 mg/ml (30 ml)	17,86 €	
Altres: fàrmacs tòpics			
Lidocaina pegats 5%	Versatis 5 % pegats, 20 unitats (14 x 10 cm)	84,72 €	No DDD estandaritzada
	Versatis 5 % pegats, 30 unitats (14 x 10 cm)	127,07 €	
Capsaicina pegats 8 % (640 mcg/cm ²)	Qutenza 8 % pegats, 1 unitat (14 x 20 cm)	282,75 €	No DDD estandaritzada

Comparativa dels costs de les diferents opcions terapèutiques (any 2011):



DDD = dosi diària definida

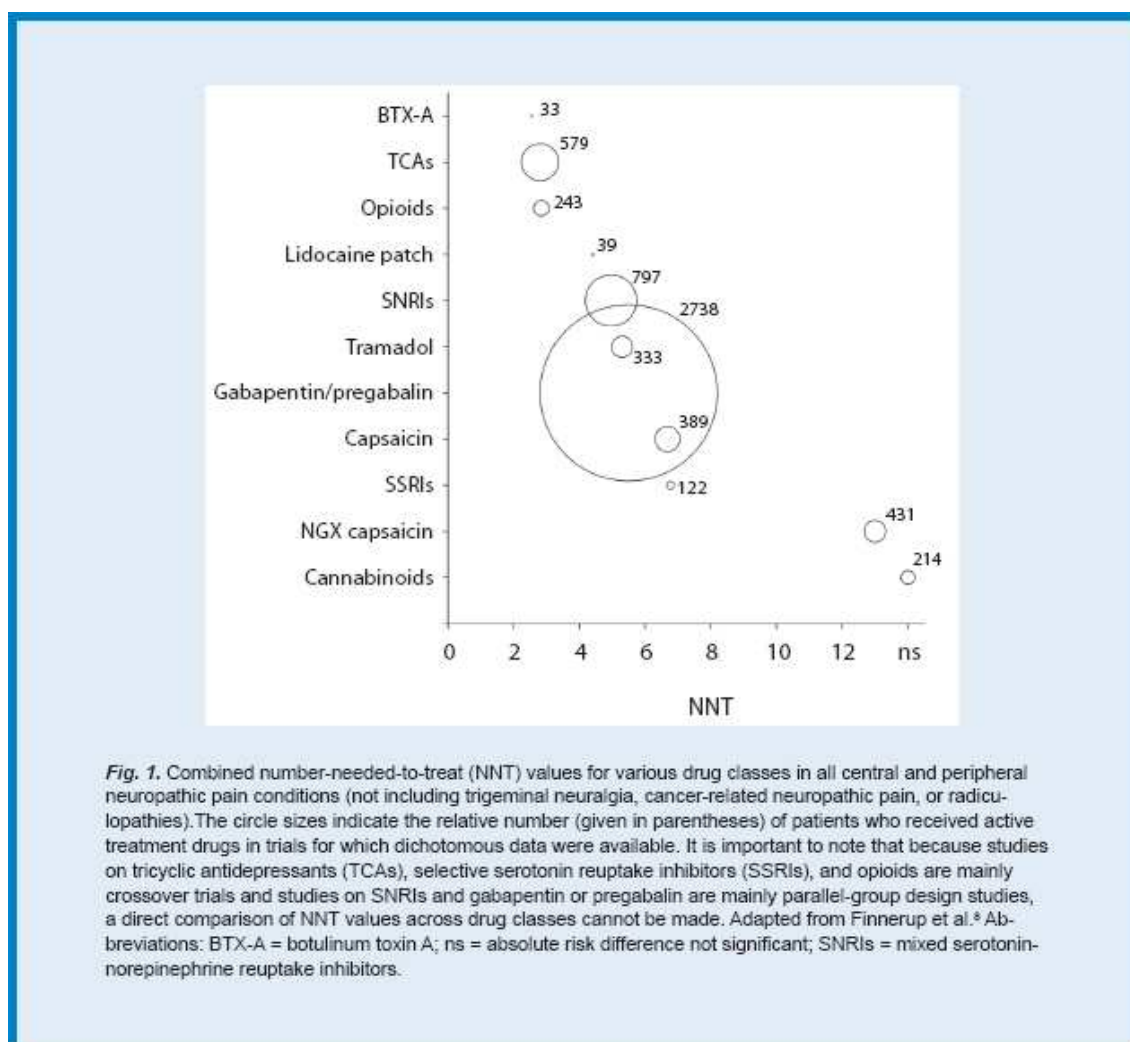
* Dosi màxima calculada per a morfina de 400 mg/dia i una dosi màxima de 200 mg/dia d'oxicodona

^s No existeix DDD definida per a la lidocaïna pegats; es basa en el preu d'1 pegat/dia.

[#] No existeix DDD definida per a la capsaïcina pegats; es basa en dosis mínima (1 pegat/3 mesos) i dosis màxima (4 pegats/3 mesos); NO està contemplat la despesa de la pomada anestèsica que cal aplicar previ al seu ús.

CONCLUSIONS DE L'EVIDÈNCIA DISPONIBLE

Un resum de l'eficàcia expressada en NNT (número de pacients necessaris a tractar per a que 1 d'ells es beneficiï del tractament) es pot observar en el següent gràfic:



* IASP – International Association for the Study of Pain – Ballantyne JC, Cousins MJ, Giamberardino MA, Jamison RN, McGrath PA, Rajagopal MR, Smith MT, Sommer C, Wittink H. Pain Clinical Updates 2010, 8 (9): 1-8.

La revisió en termes de conclusions plantejaria els següents aspectes:

- L'evidència disponible situa als antidepressius tricíclics com els fàrmacs més experimentats i amb major coneixement en l'ús del dolor neuropàtic en monoteràpia. No obstant el seu perfil d'efectes adversos (efectes anti-colinèrgics) fan que el seu ús pugui ser limitat: principalment pacient d'edat avançada, amb cardiopatia, glaucoma i/o problemes de prostatisme.

Dins dels diferents antidepressius tricíclics, amitriptilina es l'únic amb la indicació aprovada per fitxa tècnica i també del que es disposa major evidència, pel que en cas de fer servir un fàrmac d'aquesta classe, serà el d'elecció.

- Els antidepressius de la família 'inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina' (fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, paroxetina) no es recomanen per a l'ús del dolor neuropàtic.
- Els únics antiepilèptics que han mostrat la seva eficàcia en el tractament del dolor neuropàtic són la gabapentina i la pregabalina, amb una elevada evidència, pel que es recomanarien com a 1^a elecció conjuntament amb els antidepressius tricíclics (tal i com reconeixen la majoria de les guies clíniques exposades).

No existeixen estudis comparatius directes entre les dues opcions, i de la comparació indirecta es pot assumir que poder equivalents:

guies EFNS:	gabapentina-neuropatia diabètica-NNT: 3,9
	pregabalina-neuropatia diabètica-NNT: 3,9
	gabapentina-neuràlgia post-herpètica-NNT: 4,4
	pregabalina-neuràlgia post-herpètica-NNT: 4,9
<i>Cochrane:</i>	gabapentina-neuropatia diabètica-NNT: 2,9
	Gabapentina-neuràlgia post-herpètica-NNT: 3,9
	Pregabalina-neuropatia diabètica-NNT: 5,0
	Pregabalina-neuràlgia post-herpètica: 3,9
	Pregabalina-neuropatia d'origen central: 5,6

Cal tenir en compte tres consideracions de la pregabablina:

- Molts dels estudis pivotals s'han realitzat en pacients que previament prenien gabapentina. Pel que el seu ús, estaria justificat en aquest cas: pacient que no es pot beneficiar d'un antidepressiu tricíclic (contraindicació, manca d'efecte o efectes adversos) i si d'un antiepilèptic, i aquest no es tolerable a les dosis que es fan servir, però no justificaria el seu ús com a una primera línia d'ús.
 - Pregabalina es pot considerar prioritària en el cas del dolor neuropàtic d'origen central, ja que és l'única que té la indicació aprovada (gabapentina no té estudis apropiats amb aquesta patologia concreta).
 - El cost/DDD de pregabalina és 2,16 vegades més elevat que el de gabapentina, pel que gabapentina es recomana com a 1^a elecció, i la pregabalina com a una 2^a opció (tret dels casos esmentats amb anterioritat).
- Els antidepressius inhibidors no selectius de la recaptació de la serotonina i la noradrenalina (duloxetina i venlafaxina) són fàrmacs amb prou evidència en el tractament del dolor neuropàtic associat als pacients diabètics (neuropatia diabètica).

No existeixen estudis comparatius directes. Duloxetina té la indicació aprovada en aquesta patologia i només ha estat estudiada en aquest cas. Venlafaxina, no té la indicació aprovada.

Cal recordar que (amb data 2011) duloxetina continua sent un fàrmac penalitzat pel Catsalut (tot i que en els documents de CatSalut consta com a “antidepressiu”, sense fer menció de la indicació de “dolor neuropàtic”; igualment les recomanacions de CatSalut contempnen l'ús de duloxetina).

No existeixen estudis amb duloxetina i/o venlafaxina en teràpia combinada, pel que en cas de fer servir aquesta estratègia terapèutica, es preferible fer servir fàrmacs amb més experiència (antidepressius tricíclics i antiepilèptics si han estat provats en teràpia combinada). Especialment cal tenir cura de la combinació entre duloxetina + tramadol, pel risc de síndrome serotoninèrgic.

- En el tractament de la neuràlgia del trigemin, l'ús dels antiepilèptics carbamazepina i oxcarbazepina, com a 1^a i 2^a elecció de tractament, són els fàrmacs que major evidència han mostrat. Es recomana la monitorització dels ions (Na^+ principalment) pel risc d'inducció de SIADH farmacològic.
- Dels diferents derivats opiacis existents, tramadol i oxicodona tenen l'evidència adequada com per recomanar-los, no així buprenorfina i/o fentanilo i/o morfina. No existeixen estudis comparatius entre ells, pel que tant pel perfil de seguretat com per l'escalatge terapèutic, es considera tramadol com a 1^a elecció, i oxicodona com a 2^a elecció (reservada quan s'hagin de fer servir opiacis majors).
Es poden considerar fàrmacs adjuvants del tractament de base en els casos que existeixin episodis d'exacerbació del dolor. Considerar com a tractament fixe en el cas de dolor neuropàtic associat al càncer.

Tractament destinats a ser utilitzats en les unitats específiques de tractament del dolor:

- Dos fàrmacs de recent introducció (lidocaïna i capsaïcina pegats) haurien de ser reservats en casos de dolor no controlat amb les mesures abans esmentades i reservats només en aquests pacients. L'elevat cost/DDD que impliquen fa que el seu ús hagi de ser restringit.
- L'ús de lidocaïna pegats al 5 % (Versatis ®) es proposa reservar-la només en pacients amb dolor mal controlat (NO en pacients naïve) amb neuràlgia post-herpètica amb alodinia, com a una tercera línia de tractament, quan els fàrmacs previs (antiepilèptics, antidepressius i opiacis, en combinació si cal) no són efectius.
- L'ús de la capsaïcina pegats al 8 % (Qutenza ®) es proposa reservar-la només per als pacients amb dolor mal controlat (NO en pacients naïve) amb neuràlgia post-herpètica (NO en pacients amb neuropatia per VIH), com a una quarta i/o última línia de tractament, quan els fàrmacs previs (antiepilèptics, antidepressius i opiacis, en combinació si cal i lidocaïna pegats) no són efectius.

Es proposa el següent esquema de tractament (basat en les recomanacions efectuades per la conferència de consens de les diferents societats espanyoles):

