

Nota Farmacológica: Gabapentina para el dolor. Nueva evidencia surgida de datos no revelados

Gabapentin for pain. New evidence from hidden data. Therapeutic letter, issue 75, July-December 2009

Traducido con autorización de "Therapeutics Initiative" (The University of British Columbia).
Disponible en URL: <http://www.ti.ubc.ca/PDF/75.pdf>

Introducción

La gabapentina (Neurontin) fue autorizada en Canadá en 1993 para el tratamiento adyuvante de la epilepsia. En 1998, dos ensayos doble ciego controlados aleatorizados (ECCA) sugirieron que la gabapentina tenía efectos analgésicos leves sobre el dolor provocado por la neuropatía diabética periférica¹ y la neuralgia post-herpética². Posteriormente hizo eclosión el uso de gabapentina para indicaciones no aprobadas de tratamiento del dolor, migraña, e incluso como "estabilizador del humor"³.

En la edición número 33 de la "Therapeutics Initiative" (enero-febrero 2000) se revisaron las indicaciones de la gabapentina para el dolor. Allí se señaló que la gabapentina es eliminada por filtración renal (vida media de seis horas con función renal normal) y que disminuyó el dolor en una media de 2,1 puntos en una escala de dolor de 0 a 10 a las dos semanas, con un NNT=4, logrando un "beneficio moderado o marcado". Así la revisión concluyó que: "La gabapentina beneficia en el mejor de los casos a una minoría de los pacientes con neuropatía diabética dolorosa o post-herpética. La toxicidad, es dosis-dependiente"⁴. Una revisión sistemática Cochrane 2005 informó, de manera similar, un NNT de 4,3, lo que sugiere una mejoría en el 23% de los pacientes⁵.

Posteriormente, se reveló que la promoción de estas indicaciones no aprobadas (off-label) de Neurontin fue apoyada por la publicación y citación selectiva de estudios con resultados favorables⁶. La orden judicial de acceso a estudios no publicados nos permite ahora presentar una estimación más exacta de los efectos clínicos de la gabapentina⁷.

Cómo llegó Neurontin a ser un record de ventas

La Gabapentina nunca alcanzó el éxito comercial como anti-convulsivo. En 1995 el personal de comercialización de Parke-Davis propuso un programa experimental para poner a prueba los informes anecdóticos sobre la eficacia de la gabapentina para el dolor "neuropático" y otros síndromes. Los resultados de las investigaciones iban a ser publicados "de ser positivos"⁸. Inmediatamente después de las publicaciones de JAMA, en 1998, Parke-Davis lanzó un programa de publicación selectiva y comercialización intensiva, asistido por "líderes de opinión"⁹. Testimonios bajo juramento indicaron que Parke-Davis utilizó sus representantes de ventas de "colaboración clínica" y líderes de opinión para lanzar al mercado Neurontin "para todo uso"¹⁰. En el 2003, las ventas anuales de la gabapentina en EE.UU. habían aumentado de 98 millones a 2,7 mil millones de dólares al año.

Una categoría ampliada de "dolor neuropático" se convirtió gradualmente en el mercado más duradero para el uso de gabapentina, reforzado por las guías de práctica que se referían a la gabapentina como "primera línea tratamiento"¹¹. En Columbia Británica el consumo sigue en aumento, con un costo superior a 30 millones de dólares durante el año 2009, el 63% del cual provino de fondos públicos. En febrero del 2010 la Corte de Boston tiene programada una audiencia para escuchar la evidencia surgida de ECCA no publicados sobre la eficacia de la gabapentina para calmar el dolor y otros usos no aprobados, en un juicio civil por presunto fraude en la comercialización no aprobada de Neurontin antes del 2004¹².

Re-evaluación, incluída la de ensayos no publicados

La evidencia presentada ante el jurado de Boston incluirá una valoración crítica de un meta-análisis realizado en 2008, que incluye todos los ECCA conocidos de gabapentina para el tratamiento del dolor neuropático crónico y del dolor agudo.

Los detalles están disponibles en la base de datos de la Industria UCSF¹³.

Los ECCA, con una duración de dos a ocho semanas, se realizaron sobre pacientes controlados para eliminar comorbilidades, tales como enfermedad renal. Los estudios utilizaron varias dosis fijas de gabapentina o titulación forzada, con dosis máximas de 1800 a 2400 mg/día.

Dolor neuropático crónico:

Beneficios: nueve ensayos clínicos (N=1917) evaluaron la reducción media de dolor en relación al basal. La gabapentina redujo el puntaje promedio de dolor en 0,78 puntos (0,99 a 0,58) comparado con placebo en una escala de 0 a 10 puntos. Siete ensayos clínicos (N=1971) evaluaron el reporte de los pacientes sobre "mejoría moderada o marcada mejoría": gabapentina 37,7%, placebo 20,2%; diferencia 17,5%, NNT=6. Tres ensayos clínicos (N=1028) evaluaron el porcentaje de pacientes que lograron al menos un 50% de reducción en el puntaje de dolor: gabapentina 31,4%, placebo 18,4%; diferencia 13%, NNT=8. La eficacia fue mayor para la neuropatía post herpética que para otros síndromes dolorosos.

Daños: En 12 ensayos clínicos (N=2362) la gabapentina aumentó la incidencia de eventos adversos: gabapentina 67,6%, placebo 55,2%; diferencia 12,4%, NND=8. Los eventos adversos específicos fueron mareos (NND=6), somnolencia (NND=7), confusión, ataxia (NND=10) y edema (NND=11). Las comparaciones entre gabapentina y antidepresivos tricíclicos no favorecieron a ninguno de los dos tratamientos, aunque los eventos adversos difirieron desde el punto de vista cualitativo.

Dolor nociceptivo agudo:

Cuatro ECCA (N=1371) compararon gabapentina con placebo, acetaminofeno, naproxeno e hidrocodona, solos o en combinación, para el dolor agudo luego de una extracción dentaria, cirugía ortopédica o exacerbación de osteoartritis. En contraste con los analgésicos convencionales, la gabapentina no fue eficaz para el dolor agudo. Estos estudios nunca fueron publicados.

Dosis dependencia:

Múltiples ECCA no proveyeron evidencia sobre el beneficio de dosis mayores para obtener mayor nivel de analgesia, mientras que la toxicidad es claramente dosis dependiente^{13,14}.

ECCA adicionales desde 1999:

Un ECCA (N=87) en herpes zoster agudo no encontró diferencias entre gabapentina titulada desde los 300 a los 1800 mg/d y placebo, durante cuatro semanas, mientras que la oxidodona CR, titulada desde los 20 a los 120 mg/d, redujo el puntaje medio de dolor en 1,2 puntos comparada con placebo en una escala de 0 a 10¹⁵. Un ECCA financiado con fondos públicos (N=57) comparó gabapentina con morfina sola o en combinación para el dolor neuropático crónico¹⁶. Los autores interpretaron que este experimento complejo arrojó evidencia sobre un efecto magnificador de la gabapentina sobre la analgesia de la morfina.

Una interpretación alternativa es que gabapentina es inefectiva para el dolor neuropático en relación al placebo¹⁷. Los mismos autores compararon gabapentina y nortriptilina solas o en combinación en otro ECCA complejo en una población similar (N=56)¹⁸. La combinación de nortriptilina/gabapentina redujo el puntaje medio diario de dolor en 0,6 puntos al compararla con Nortriptilina sola, y en 0,9 puntos al compararla con gabapentina sola (escala 0 a 10).

Una inspección cuidadosa de los datos gráficos originales sugiere que los efectos de la gabapentina no aumentan con dosis

mayores ni con el tiempo. En Julio 2007 y Octubre 2009 se completaron ECCAs con gabapentina de liberación prolongada para dolor neuropático pero sólo uno fue parcialmente reportado¹⁹.

¿Cómo se compara la pregabalina?

La pregabalina (Lyrica) no ha sido comparada con gabapentina para el dolor crónico. Una revisión reciente²⁰ recomendó en contra de la inclusión de la pregabalina en el listado provincial de medicamentos debido a interrogantes sobre su eficacia para el tratamiento del dolor neuropático surgidos de nuevos estudios. Un ECCA publicado comparó pregabalina con un comparador activo y encontró que amitriptilina fue mejor que placebo para neuropatía diabética, mientras que no hubo diferencias con pregabalina. Así como con gabapentina, los efectos de la droga son aparentes casi inmediatamente. En el 2009 los habitantes de la Columbia Británica gastaron diez millones de dólares en pregabalina.

Conclusiones y recomendaciones

- Promociones engañosas fueron las responsables del empuje de la gabapentina a su estado de record de ventas; la evidencia científica sugiere que la gabapentina tiene un rol menor en el control del dolor.
- La gabapentina redujo el dolor neuropático en menos de un

punto en una escala de 0 a 10 y benefició solo a un 15% de un grupo muy cuidadosamente seleccionado de pacientes (NNT=6 a 8).

- Una proporción similar de pacientes sufrieron algún daño (NND=8).
- Se puede realizar una evaluación entre los beneficios y los riesgos luego de uno a dos días de tratamiento con una dosis baja (100 a 900 mg/día).
- Es poco probable que los beneficios aumenten con dosis mayores o tratamientos más prolongados.
- Los opioides proveen una mejoría mayor en el dolor neuropático con eventos adversos cualitativamente diferentes.
- Debe tenerse particular cuidado en pacientes con riesgo de deterioro cognitivo, alteraciones del equilibrio, caídas o si el edema no es deseable (por ejemplo enfermedad vascular periférica en ancianos).
- Reevalúe al paciente que ya se encuentra bajo tratamiento con gabapentina por lo menos cada 2 meses. La corta vida media de eliminación permite la reevaluación de los beneficios y los riesgos suspendiendo la droga durante uno a dos días (más tiempo si la función renal se encuentra alterada).
- La gabapentina no cumple ningún rol en el dolor nociceptivo.
- Los beneficios y riesgos de la pregabalina son similares a los de la gabapentina a un costo mayor.

La versión preliminar de esta nota terapéutica fue enviada para su revisión por 50 expertos y médicos de atención primaria para corregir cualquier inexactitud y asegurar que la información fuera concisa y relevante.

Referencias

1. Backonja M., Beydoun A, Edwards KR et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280(21): 1831-6.
 2. Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1837-42.
 3. Landefeld CS, Steinman MA. The Neurontin legacy – marketing through misinformation and manipulation. N Engl J Med 2009; 360(2): 103-6.
 4. Therapeutics Letter #33 (December 1999 - February 2000). Treatment of pain in the older patient. <http://www.ti.ubc.ca/letter33>
 5. Wiffen PJ, McQuay HJ, Rees J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD005452. DOI: 10.1002/14651858.CD005452.
 6. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. N Engl J Med 2009;361(20): 1963-71.
 7. Drug Industry Document Archive at the University of California San Francisco. <http://dida.library.ucsf.edu/> (accessed January 31, 2010)
- Para ver una lista complete de las referencias, incluyendo las citas 8-20, vaya a: <http://ti.ubc.ca/letter75#>

La nota terapéutica presenta un resumen de la evidencia obtenida de ensayos clínicos farmacológicos evaluados críticamente, que puede aplicarse a pacientes similares a los incluidos en esos ensayos pero no ser generalizable a cada paciente en particular. Nuestro objetivo es evaluar la efectividad de nuestras actividades educativas utilizando la red PharmaCare/PharmaNet, sin identificar médicos individuales, farmacias o pacientes. La Iniciativa Terapéutica es financiada por el Ministerio de Salud de British Columbia (BC) a través de un subsidio a la Universidad de BC. La Iniciativa Terapéutica provee consejos basados en la evidencia sobre terapéutica farmacológica, y no es responsable de la formulación o adjudicación de las políticas provinciales de medicamentos.