

Gabapentina más Complejo B (B₁/B₁₂) en la Neuropatía Diabética Dolorosa

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo

Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B₁/B₁₂) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy

de

Mimenza Alvarado A, Aguilar Navarro S

integrantes de

National Institute of Medical Sciences and Nutrition "Salvador Zubirán", México

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Journal of Diabetes Research

2016(4078695):1-8, Ene 2016



En pacientes con neuropatía diabética dolorosa, la combinación de gabapentina más vitamina B₁ y vitamina B₁₂ se asocia con alivio similar del dolor respecto del uso de pregabalina como monoterapia. Sin embargo, el esquema de terapia combinada se relaciona con incidencia reducida de mareos y vértigo.

Introducción

Se estima que el 30% de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen neuropatía y que más del 50% presentarán neuropatía en el curso de la enfermedad. La neuropatía diabética dolorosa (NDD) es una de las causas más comunes de dolor crónico, una entidad con una incidencia de 30% en los Estados Unidos. Los pacientes con dolor crónico deben ser abordados por un equipo multidisciplinario y, a menudo, con diversas combinaciones de fármacos. Se considera que más de la mitad de los pacientes con dolor crónico reciben dos o más analgésicos, aunque se dispone de poca evidencia que avale la mayor parte de estas combinaciones. La administración combinada de agentes con mecanismos diferentes de acción sería particularmente ventajosa en estos pacientes, en términos de la eficacia analgésica y la reducción de los eventos adversos.

Para el tratamiento de la NDD se suelen indicar antidepresivos, anticonvulsivos (bloqueantes de los canales de calcio) y derivados opioides, entre otros. Sin embargo, todas estas alternativas farmacológicas se asocian con efectos adversos de consideración, de modo que su aplicación en la práctica es limitada. Las vitaminas del complejo B, específicamente tiamina (B₁) y cianocobalamina (B₁₂) han sido eficaces para el alivio del dolor en diversas situaciones clínicas, por sus efectos sobre el sistema nervioso central, y sobre la síntesis y la secreción de serotonina en ciertas áreas del cerebro. Estas vitaminas bloquean vías metabólicas vinculadas con el estrés oxidativo y modulan la vía del óxido nítrico/GMPC. El efecto sinérgico de estas vitaminas en combinación con otros fármacos, como gabapentina (GBP), permite reducir la dosis recomendada para esquemas de monoterapia, con lo cual el perfil de tolerabilidad mejora considerablemente. El GBP, un ligando de la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio, es eficaz para el tratamiento del dolor neuropático; los efectos

analgésicos se observan con la administración de entre 1800 y 3600 mg por día, aunque estas dosis se asocian con náuseas, vómitos, mareos y somnolencia en el 20% al 50% de los pacientes.

La pregabalina (PGB), un fármaco con igual mecanismo de acción que el GBP, también es útil para el alivio del dolor neuropático, pero los beneficios se observan con dosis elevadas, también vinculadas con efectos adversos, como mareos, somnolencia y edemas periféricos. En este escenario, el objetivo de este estudio fue comparar la eficacia analgésica de la combinación de GBP más complejo de vitaminas B (GBP/B₁/B₁₂), respecto de PGB, durante 12 semanas en pacientes con NDD.

Pacientes y métodos

El estudio de fase IV, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y de no inferioridad se llevó a cabo en la ciudad de México. Se incluyeron pacientes con NDD de intensidad leve a moderada, valorada con la *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS), de ≥ 1 año de evolución y con diagnóstico realizado menos de 5 años antes. Los pacientes debían haber recibido tratamiento hipoglucémico estable durante 6 semanas o más antes del estudio, y debían presentar estabilidad metabólica, es decir niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) $\leq 8.5\%$ en la visita de rastreo. Fue requisito que los pacientes presentaran más de 40 mm en la escala visual analógica (EVA) de dolor y que hubieran completado la escala numérica de intensidad de dolor (*Numeric Pain Intensity* [NPI]) durante la semana previa a la asignación a los grupos de tratamiento. Los pacientes debían referir puntaje promedio diario de por lo menos 4 en la escala, durante los 7 días previos a la asignación a los grupos. Se analizaron 270 pacientes con 7 de 10 puntos en la EVA: 147 fueron asignados a

GBP/B₁/B₁₂ y 123 recibieron PGB. Se programaron 5 controles en el transcurso de las 12 semanas. Los individuos del primer grupo recibieron GBP en dosis inicial de 300 mg con aumento a 3600 mg en la visita 5, en combinación con 100 mg de vitamina B₁ y 20 mg de vitamina B₁₂. Los pacientes asignados a PGB recibieron inicialmente 75 mg por día, con ascenso a 600 mg diarios en la visita 5. El criterio principal de valoración fue el cambio promedio en el puntaje de la EVA. Los análisis estadísticos se realizaron con modelos de covarianza (ANCOVA), con el tratamiento y el puntaje basal promedio en la NPI como covariables.

Las variables paramétricas y no paramétricas se compararon con la prueba de la *t* para muestras emparejadas y con la prueba de Wilcoxon, respectivamente. La respuesta del 30% y del 50% se analizó con pruebas de chi al cuadrado de Pearson. Otras variables de valoración se analizaron con pruebas de Mann-Whitney, y análisis ANCOVA. Las estadísticas descriptivas se realizaron con el método de arrastre de la última observación (*last observation carried forward* [LOCF]).

Se analizaron 270 pacientes de entre 18 y 65 años, con diabetes tipo 1 o tipo 2 y NDD motora y sensitiva moderada a grave, según el puntaje de la LANSS. También se aplicaron el *Clinical Global Impression* (CGI) y el *Patients' Global Impression of Change* (PGIC), con la finalidad de conocer la mejoría del dolor.

Resultados

Se seleccionaron 459 pacientes; 353 se asignaron a los grupos de tratamiento. La población con intención de tratamiento abarcó 346 individuos. Solo 5 participantes tenían diabetes tipo 1. En la población por protocolo se incluyeron 270 pacientes. El 68% de los integrantes del grupo de GBP/B₁/B₁₂ y el 74% de los del grupo de PGB eran mujeres; la edad promedio fue de 54 años en el grupo de PGB y de 53 años en el grupo de GBP/B₁/B₁₂. No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de las comorbilidades, el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de HbA_{1c}. El 78% de los pacientes en el grupo de GBP/B₁/B₁₂ y el 77% de aquellos del grupo de PGB recibían metformina.

Intensidad del dolor

El puntaje promedio basal en la EVA fue de 7 en el grupo de GBP/B₁/B₁₂ y de 7.1 puntos en el grupo de PGB. Al considerar la reducción de la intensidad del dolor en la EVA (como mediana) según la visita y la dosis, ambos esquemas farmacológicos se asociaron con reducción similar del dolor ($p > 0.05$). La intensidad del dolor se redujo significativamente respecto de la referida al inicio, en los dos grupos de tratamiento ($p \leq 0.001$).

Se registró disminución del dolor de por lo menos 30% en el 78% de los pacientes del grupo de GBP/B₁/B₁₂ y en el 85% de los pacientes asignados a PGB ($p = 0.133$). No

se observaron diferencias significativas para la reducción del dolor en al menos un 50%.

Efectos sobre el sueño

Según los datos del cuestionario de sueño, los dos esquemas de tratamiento mejoraron las horas de sueño hacia el final del estudio, respecto de las horas registradas al inicio (7.2 horas para la PGB, $p = 0.0002$, y 7.0 horas para el GBP, $p < 0.001$). El cambio promedio en la visita 5 para la cantidad de sueño según las horas necesitadas fue de -0.57 en el grupo de GBP/B₁/B₁₂ ($p = 0.0015$) y de -0.37 para el grupo de PGB ($p = 0.049$).

Escala Patients' Global Impression of Change

La escala PGIC reveló una reducción significativa en el transcurso del tiempo por visita y por dosis, en los dos grupos de terapia ($p \leq 0.0001$). En relación con la mejoría importante o muy importante de la salud, no se registraron diferencias significativas entre los grupos.

Efectos adversos

Se registraron efectos adversos en el 44% de los pacientes tratados con PGB y en el 43% de los participantes asignados a GBP/B₁/B₁₂. Los efectos adversos más frecuentes en el grupo de PGB fueron los mareos (24%), la somnolencia (23%), las cefaleas (3%) y el vértigo (4%), mientras que los más comunes en el grupo de GBP/B₁/B₁₂ fueron los mareos (17%), la somnolencia (27%), el aturdimiento (24.1%), las cefaleas (7.5%) y el vértigo (3.2%). El vértigo fue menos común en el grupo de GBP/B₁/B₁₂ ($p = 0.014$). Al comparar los efectos adversos en relación con la dosis utilizada, el 11% de los pacientes presentaron mareos en el grupo de PGB (300 mg por día) y el 3% tuvo este efecto adverso en el grupo de GBP en dosis de 1800 mg/día ($p = 0.0206$).

Discusión y conclusión

La NDD es un trastorno muy prevalente y discapacitante. En este estudio se compararon dos esquemas analgésicos en pacientes con NDD de intensidad moderada a grave. Los resultados indican que, en estos individuos, el tratamiento con GBP más vitaminas B₁ y B₁₂ es igual de eficaz que el uso de PGB para el alivio del dolor. La reducción de la intensidad del dolor se observó con el uso de entre 300 y 1800 mg/día de GBP más B₁ y B₁₂, y en igual porcentaje de pacientes tratados con la dosis máxima de PGB (600 mg). La incidencia de vértigo fue más baja en el grupo de GBP/B₁/B₁₂. Por lo tanto, los hallazgos en conjunto sugieren que la combinación de GBP/B₁/B₁₂ es igual de eficaz que el uso de PGB. Sin embargo, el tratamiento con el esquema combinado se toleró mejor, ya que se asoció con menos frecuencia con vértigo y mareos. Además, la reducción del dolor se logró con el 50% de la dosis requerida de GBP, según los ensayos de monoterapia. Los beneficios del agregado de vitaminas del complejo B al GBP deberán ser confirmados en estudios futuros.



Investigación+Documentación S.A. publica los contenidos científicos con procedimientos editoriales y técnicos propios. Los documentos que integran su base de datos Salud Pública son provistos por la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), centros de investigación acreditados, fuentes científicas internacionalmente reconocidas y expertos que se desempeñan en prestigiosas instituciones académicas de América Latina y el mundo.

