

EFECTO DE LA PREGABALINA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR. UNA EXPERIENCIA EN ASUNCIÓN, PARAGUAY

Dra. Gloria Meza Rojas¹, Dra. Maria Celia Menoni², Dra. Gabriela Ruiz³, Dra. Carolina Velásquez¹, Dr. Hernán Rodríguez³, Dr. Santiago Perez-Lloret^{4, 5}, en representación del Grupo de Trabajo.

.....

¹ INSTITUTO MUTUAL DE LA SALUD, ASUNCIÓN, PARAGUAY. ²SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO DEL HOSPITAL CENTRAL, ASUNCIÓN, PARAGUAY. ³CENTRO MÉDICO SANTA CLARA, ASUNCIÓN, PARAGUAY. ⁴CENTRO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA, FLENI, BUENOS AIRES, ARGENTINA. ⁵DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, UNIVERSIDAD PAUL SABATIER, TOULOUSE, FRANCIA.

DIRECCIÓN DE CONTACTO: FLENI. MONTAÑESES 2325. C1428AQK. BUENOS AIRES.

E-MAIL DE CONTACTO: splloret@fleni.org.ar

RESUMEN

Antecedentes: La Pregabalina (PGB) inhibe la apertura de los canales de calcio, actuando sobre la unidad $\alpha\delta$. Ha mostrado efectos antiepilepticos y analgésicos en la neuropatía diabética, postherpética y en la fibromialgia.

Objetivos: Evaluar el efecto de la PGB sobre el dolor crónico en una muestra de pacientes de la ciudad de Asunción, Paraguay. También se evaluaron la seguridad de PGB y los principales determinantes de la respuesta analgésica.

Métodos: se incluyeron pacientes con dolor crónico de origen neuropático o por fibromialgia que no respondieran adecuadamente a su tratamiento analgésico habitual. Los tratamientos analgésicos de base debían ser estabilizados 15 días antes del ingreso al estudio. Los sujetos fueron evaluados 3 veces durante el estudio: al inicio y a las 4 y 8 semanas. Se utilizó un esquema de titulación semi-rígido con aumentos semanales hasta 300 mg / día repartido en 2 tomas. La variable de interés primario fue el puntaje del dolor,

evaluado mediante escalas visuo-analógicas de 10 puntos. La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario EQ-5D y la calidad de sueño mediante el cuestionario de Pittsburg.

Resultados: En el estudio se incluyeron 102 pacientes (62% mujeres, edad: 61±11 años), el 77% de los cuales completó todo el estudio. La dosis promedio de PGB fue 166±84 y 203±95 mg/día en las semanas 4 y 8. Se observó una reducción significativa de la intensidad del dolor de 46% (intervalo de confianza del 95%: 39-52%) en la semana 4 y de 62% (IC95%: 57-67%). Asimismo se observó una mejoría significativa de la calidad de vida y de la calidad del sueño. Los principales determinantes de la respuesta analgésica a la PGB fueron, en la semana 4 la dosis y la *compliance*, y en la semana 8, sólo la *compliance*.

Conclusiones: Los resultados de este estudio abierto, no controlado, permiten confirmar el efecto analgésico de la PGB en esta muestra de pacientes proveniente de Asunción, Paraguay. Asimismo, se observó una mejoría de la calidad

de vida y del sueño. Los principales determinantes del efecto analgésico del tratamiento fueron la dosis en el primer mes de tratamiento y la *compliance* con el tratamiento a largo plazo.

Palabras clave: Pregabalina, Estudio observacional, Dolor crónico, Tratamiento.

ABSTRACT

Background: Pregabalin (PGB) inhibits calcium channel opening, interacting on the $\alpha 2\delta$ subunit. It has shown antiepileptic and analgesic effects in diabetic neuropathy, in postherpetic neuralgia as well as in fibromyalgia.

Objectives: Evaluate the effect of PGB on chronic pain in a group of patients from the city of Asuncion in Paraguay. PGB safety profile and principles on which analgesic response were based were evaluated.

Methods: patients presenting chronic pain of neuropathic origin or fibromyalgia not responding to standard anti-pain treatment were selected. Baseline pain medication had to remain stable for fifteen days prior to study entry. Subjects were evaluated on three occasions prior to study entry, at study onset and on weeks 4 and 8. A semi-structured dosing regime was used, with weekly dose increases of up to 300 mg/ a day, twice daily. Primary endpoint was pain score evaluated using a visual analogue scale from 0 to 10. Health-related quality of life was evaluated using the EQ-5D questionnaire, and sleep using the Pittsburgh sleep quality index.

Results: 102 patients were included in the study (62% female, mean age: 61±11 years), 77% completed the study. Average PGB dose 166±84 and 203±95 mg/day on weeks 4 and 8. Significant pain reduction was observed in 46% (confidence interval 95%: 39-52%) on week 4 and 62% on week 8 (CI 95%: 57-67%). Significant improvement was also observed in quality of life and in the Pittsburgh sleep quality index. The main determinants affecting analgesia response to PGB were, for week 4 the dose and the compliance, and for week 8 the compliance only.

Conclusions: The results of this open non

controlled study allow the analgesic effect of PGB to be confirmed in a sample of patients from the city of Asuncion in Paraguay. Improvement of quality of life in general as well of sleep quality were also observe. The main determinants of response to treatment were the dose during the first month of therapy and the compliance to treatment in the long term.

Key words: Pregabalin, Observational study, Chronic pain, Treatment.

INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático se define como el dolor iniciado o producido por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso¹. El dolor neuropático crónico (dolor cuya duración es superior a 3 meses) es una patología frecuente en la práctica asistencial. Puede ser una complicación frecuente en la Diabetes Mellitus, relacionada al compromiso del sistema nervioso², o también puede surgir como una complicación frecuente del Herpes Zoster agudo, afectando hasta el 25% de los pacientes³.

El tratamiento del dolor neuropático se fundamenta en el control farmacológico de los síntomas dolorosos, junto con medidas generales no farmacológicas^{3,4,5}. Los tratamientos de primera línea del dolor neuropático periférico incluían, hasta hace poco, la aplicación tópica de lidocaína, la administración oral de algunos antidepresivos tricíclicos (en neuropatía diabética) y opioides de liberación prolongada^{4,6}. La reciente inclusión de la pregabalina (PGB) y los ligandos $\alpha 2\delta$ de canales de calcio como tratamientos de primera línea autorizados en el tratamiento del dolor neuropático ha abierto nuevas perspectivas en el control del dolor en estos pacientes^{5,7,8,9,10}.

La PGB puede administrarse por vía oral, independientemente de las comidas y se elimina sin metabolizar por orina. Estas características lo convierten en un medicamento ideal para el tratamiento del dolor, especialmente porque no interacciona con las medicaciones de base que pudiera estar recibiendo el paciente¹¹. Sin embargo, la dosis debe adecuarse en la insuficiencia renal.

La eficacia de la PGB en el tratamiento del

dolor neuropático se ha evaluado en 10 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo—de 8 a 13 semanas de duración—, y en varios estudios de seguimiento abiertos—de varios meses de duración— llevados a cabo en pacientes diagnosticados de neuralgia postherpética o neuropatía diabética¹². En términos generales se ha observado una reducción de los puntajes subjetivos del dolor de alrededor del 25%. Los eventos adversos más importantes fueron la somnolencia diurna o mareo y en menor frecuencia, el angioedema, las reacciones de hipersensibilidad y el edema periférico¹².

Este estudio prospectivo abierto se condujo para evaluar el efecto de la PGB sobre el dolor crónico en una muestra de pacientes de la ciudad de Asunción, Paraguay. Se estudió la seguridad de la medicación y los principales factores que modificaron la respuesta analgésica.

MATERIALES Y MÉTODOS

MUESTRA

En el estudio se incluyeron pacientes de ambos sexos de entre 18 y 80 años de edad, que refirieran dolor por más 3 meses y cuyo nivel máximo diario de dolor superara los 4 puntos de la escala numérica en la visita basal. Sólo se incluyeron pacientes con dolor neuropático o asociado a Fibromialgia, que no respondieran adecuadamente a su tratamiento analgésico habitual. Así, los pacientes podían estar medicados con analgésicos de cualquier origen previo al inicio del estudio, en cuyo caso, la dosis debía haberse mantenido estable durante los 15 días anteriores al comienzo del estudio. Se excluyeron mujeres embarazadas o que planearan estarlo durante el estudio, pacientes con insuficiencia renal severa o con enfermedades sistémicas severas que comprometieran la seguridad del paciente durante el estudio.

El estudio se condujo de acuerdo a la Declaración de Helsinki. Todos los sujetos otorgaron su consentimiento informado previo a su participación en el estudio.

TAMAÑO MUESTRAL

Se calculó que era necesario incluir al menos 75 pacientes para hallar una diferencia de al menos 15% entre el valor basal y los 2 meses de tratamiento, asumiendo una variabilidad del 40%, para un error Alfa=0.05 y Beta=0.10 (potencia 90%). Asumiendo una tasa de pérdidas del seguimiento de 30%, se necesitaban reclutar 100 pacientes en total.

TRATAMIENTOS

Se utilizó un esquema semi-rígido para la titulación de la dosis de PGB. Todos los pacientes comenzaron con 50 o 75 mg / día, y de acuerdo a la tolerancia, la dosis era duplicada semanalmente, finalizando en 300 mg / día, repartido en dos tomas diarias. La dosis podía luego adaptarse de acuerdo a la tolerancia.

EVALUACIONES

Los sujetos fueron evaluados 3 veces durante el estudio: al inicio y a las 4 y 8 semanas.

La variable de interés primario fue el puntaje del dolor, evaluado mediante escalas visuo-analógicas de 10 puntos. Como variables de interés secundario se evaluaron el efecto del medicamento mediante las escalas de impresión global (CGI y PGI). La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario EQ-5D y la calidad de sueño, mediante el cuestionario de Pittsburgh.

En la visita basal también se evaluaron los antecedentes médicos, se realizó un examen físico, se recabó una historia médica del dolor y de los medicamentos ingeridos.

EVALUACIÓN DEL DOLOR

La intensidad del dolor se evaluó mediante escalas visuo-analógicas numéricas con puntajes permitidos entre el 0 y 10¹³. Se evaluaron los siguientes aspectos: máximo, mínimo y promedio de la intensidad del dolor sufrido en la semana anterior a la evaluación, promedio de intensidad durante el último día.

ESCALA DEL SUEÑO Y DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

Mediante la escala de Pittsburg ¹⁴, se realizó la evaluación subjetiva del sueño, habiéndose prestado atención a las siguientes características del sueño: latencia, duración, eficiencia, la presencia de trastornos y la somnolencia diurna.

Para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud se utilizó el cuestionario EQ-5D ¹⁵.

Impresión Clínica de Mejoría (CGI-I) y Tolerancia (CGI-T). Impresión del Paciente de Mejoría (PGI-I)

Estas escalas consisten en un único ítem (tres en total), estando las dos primeras a cargo del médico y el PGI-I del paciente ¹³.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas fueron descriptas mediante porcentajes y las variables numéricas con media y desvío estándar. Cuando se muestra el error estándar de la media se aclara debidamente.

Las comparaciones bivariadas entre variables categóricas fueron realizadas mediante prueba de Chi-cuadrado o de McNemar (para el caso de las comparaciones pareadas). Para todas las variables numéricas que siguieran una distribución normal o cuasi-normal se empleó una prueba t para muestras independientes o para datos pareados cuando fuera necesario. Las correlaciones fueron analizadas mediante el método no paramétrico de Spearman (Rho).

Se realizó un análisis de respondedores utilizando el criterio aceptado por EMEA que considera que un respondedor es aquel paciente con una reducción del dolor del 50% ¹⁶. Esta clasificación pudo ser aplicada en la semana 4, pero en la semana 8 fue necesario incrementar el umbral a 65% de reducción.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v13 (Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 102 pacientes (62% de mujeres), de los cuales 84 (83%) y 78 (77%) pacientes retornaron a las visitas de las semanas 4 y 8 respectivamente. Las características de la muestra se detallan en la Tabla 1. En la Tabla 2 se muestra el resumen de consumición de medicaciones.

EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA PGB PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO

En la semana 4 los sujetos recibieron una dosis promedio de PGB de 166 ± 84 mg. El 76% de los pacientes recibieron 150 mg o menos. En la semana 8, los sujetos recibieron en promedio 203 ± 95 mg/día de PGB, el 55% de los cuales continuaron recibiendo una dosis de 150 mg o menos. La *compliance* fue aceptable en el 95% de los casos.

Se observó una reducción significativa de la intensidad del dolor en la semana 4 y 8 (Figuras 1 y 2). En dichas visitas, 44% y 41% de los pacientes pudieron ser considerados como respondedores, respectivamente. Esta reducción del dolor fue apreciada tanto por el profesional como por el paciente (Tabla 3). Menos del 5% de los profesionales consideraron que la tolerancia no era buena. No se observaron diferencias en la reducción del dolor de acuerdo a la patología de base del paciente (Tabla 4).

La dosis administrada fue el parámetro que mejor se correlacionó con la reducción del dolor en la semana 4 ($r=-0.25$, $p<0.03$). Por otro lado la falta de *compliance* con el tratamiento se asoció con una menor respuesta a la PGB. Mientras que la reducción del dolor fue de $68\pm 3\%$ en los sujetos que cumplieron perfectamente con el tratamiento, en aquellos que ingerían los comprimidos sólo de vez en cuando la reducción del dolor fue sólo de $32\pm 5\%$ ($p<0.001$). En la semana 8 no se observó relación entre la dosis y la reducción del dolor, aunque esta sí se relacionó con la *compliance* de la misma manera que en la semana 4.

EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA PGB SOBRE LA CALIDAD DE VIDA Y DEL SUEÑO

La calidad de vida se incrementó significativamente con relación al basal. Como se muestra en la Figura 3, la proporción de sujetos con problemas para el cuidado personal, actividades cotidianas, dolor y ansiedad se redujo significativamente. De la misma manera, el puntaje de nivel de salud se incrementó. En forma similar se observó un mejoramiento significativo en todos los aspectos del sueño (Figura 4).

SEGURIDAD DE LA PGB

En la semana 4 se registraron efectos adversos en el 35% de los sujetos y en la semana 8, en un 15% adicional de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes fueron mareo y somnolencia (Tabla 5).

DISCUSIÓN

Los resultados muestran una reducción significativa de la intensidad del dolor, una mejoría significativa del sueño y de la calidad de vida luego de la introducción de la PGB al tratamiento analgésico en pacientes con dolor crónico. La reducción de la intensidad del dolor fue más marcada en la semana 8 en comparación con la semana 4. No se detectaron diferencias en el efecto analgésico de acuerdo con la patología de base del sujeto. En la semana 4, la dosis se correlacionó con la magnitud de la reducción de la intensidad del dolor. Asimismo, tanto en la semana 4 como en la 8, una mejor *compliance* con el tratamiento fue un importante condicionante del efecto del medicamento.

Se observaron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud y en la calidad del sueño. En la escala EQ-5D se observó una reducción del 50% en la cantidad de sujetos que reportaban problemas en su estado de salud, de la movilidad, en el cuidado personal, en las actividades cotidianas, con dolor y ansiedad. Asimismo, se observó una mejoría significativa en todos los aspectos del sueño de alrededor del 40-50%.

Los trastornos del sueño se observan frecuen-

temente en pacientes con neuropatía de diversos orígenes¹⁷. Dado que los trastornos del sueño pueden exacerbar los trastornos del sueño y viceversa, el mejoramiento del sueño debería ser un objetivo ineludible del tratamiento analgésico¹⁷. El mejoramiento del sueño en este estudio podría haberse debido al alivio del dolor, aunque no se pueden descartar efectos directos de la PGB¹⁸. Por otro lado, el mejoramiento de la calidad de vida fue notorio y en línea con estudios anteriores¹⁷.

Se observaron efectos adversos en el 35% de los sujetos en la semana 4 y, adicionalmente, en el 15% a los 2 meses de tratamiento. En total se registraron 42 interurrencias médicas, de las cuales los más frecuentes fueron el mareo y la somnolencia. Estos resultados están en línea con los hallazgos anteriores^{19,12,20}.

La eficacia y seguridad de la PGB ya se habían establecido en más de 10 estudios aleatorizados controlados con placebo¹², principalmente en pacientes con neuropatía periférica diabética o post-herpética. En general, estos estudios incluyeron un esquema de administración de la medicación rígido. Por el contrario, este estudio incluyó pacientes con neuropatías periféricas de otros orígenes y mucho menos seleccionados que aquellos que se incluyen en los estudios controlados, ya que los criterios de inclusión y exclusión fueron más amplios. Esto permitió el estudio de pacientes en condiciones habitualmente observadas en el consultorio clínico, tanto en el tipo de pacientes como en las características del seguimiento médico. En este sentido debe destacarse que los pacientes incluidos estaban siendo tratados con otros analgésicos, a pesar de los cuales, la PGB mostró su efecto analgésico. Por otro lado, el efecto analgésico de PGB se observó tanto en las patologías para las cuales está bien estudiada (es decir, neuropatía periférica diabética, post-herpética y fibromialgia), como en neuropatías de otros orígenes, indicando que podría ser posible extender el rango de uso del medicamento.

Sin embargo, deben mencionarse algunas limitaciones del estudio, el cual fue abierto y carente de control. Por esta razón, no se puede descartar que una parte de la respuesta observada se deba a un efecto placebo relacionado con diversos factores no del todo conocidos. Sin embargo, en el contexto en el que fue realizado el estudio, no

resultaba éticamente aceptable la introducción de un placebo, ya que el efecto analgésico de PGB ya era conocido, por lo tanto no había razón para no ofrecerlo a todos los pacientes. Asimismo, estos estudios observacionales tienen por efecto brindar más información sobre la efectividad y otras características del principio activo durante su uso habitual en el consultorio clínico¹⁹. En este sentido, este estudio aporta valiosa información sobre el efecto de PGB en una población de pacientes en la cual el efecto de la PGB no había sido adecuadamente estudiado de antemano, como ocurre en Asunción, Paraguay.

En resumen, la adición de PGB al tratamiento analgésico se asoció con una reducción de la intensidad del dolor y un mejoramiento de la calidad de vida y del sueño. Una titulación de dosis más rápida, llegando a administrar más de 150 mg en la semana 4 se asoció a una mayor respuesta, sin comprometer la seguridad. Una vez establecido el efecto analgésico del tratamiento, hacia el segundo mes, la dosis no resultaría ya un predictor de importancia, mientras que sí lo sería el cumplimiento, indicando que insistir en el cumplimiento

del tratamiento probablemente se asociara a una mejor respuesta. Se observó una tolerancia adecuada al medicamento.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue posible gracias a una beca de investigación provista por el laboratorio Recalcine Paraguay. El laboratorio no tuvo injerencia en el diseño, análisis y publicación de los resultados.

EQUIPO DE TRABAJO COMPLETO

Dra. Daisy Arguello, Dra. Aída Caballero Cantero, Dra. Graciela Elizeche, Dra. Edith Falcon de Legal, Dra. Celia Menoni, Dra. Gloria Meza Rojas, Dra. Aurora Olmedo Bareiro, Dra. Tanya Paiva Rochol, Dr. Santiago Pérez Lloret, Dr. José Luis Ippolito, Dra. Gabriela Ruiz, Dr. Hernán Rodríguez, Dr. José Sánchez Talavera, Dra. Carolina Velázquez, Dra. Elizabeth Valinotti.

REFERENCIAS

1. Bridges D, Thompson SW, Rice AS. Mechanisms of neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2001;87:12-26.
2. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2002;18:350-354.
3. Cunningham AL, Dworkin RH. The management of post-herpetic neuralgia. *BMJ* 2000;321:778-779.
4. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-1534.
5. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
6. Gordon DB, Love G. Pharmacologic management of neuropathic pain. *Pain Manag Nurs* 2004;5:19-33.
7. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs* 2004;64:2813-2820.
8. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005;65:111-118.
9. Horga de la Parte JF, Horga A. Pregabalin: new therapeutic contributions of calcium channel alpha2delta protein ligands on epilepsy and neuropathic pain. *Rev Neurol* 2006;42:223-237.
10. Jaaskelainen SK. Pregabalin for painful neuropathy. *Lancet Neurol* 2005;4:207-208.
11. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16 Suppl 2:S128-S133.
12. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007076.

13. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008;9:105-121.
14. Escobar-Cordoba F, Eslava-Schmalbach J. Colombian validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Rev Neurol* 2005;40:150-155.
15. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37:53-72.
16. Committee for medical products for human use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. CHMP/EWP/252/03 2005;
17. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26-35.
18. Kubota T, Fang J, Meltzer LT, et al. Pregabalin enhances nonrapid eye movement sleep. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:1095-1105.
19. Freynhagen R, Grond S, Schupfer G et al. Efficacy and safety of pregabalin in treatment refractory patients with various neuropathic pain entities in clinical routine. *Int J Clin Pract* 2007;61:1989-1996.
20. Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, et al. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008;12:203-213.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA ESTUDIADA

Tamaño muestral		102	
Sexo	F	63	62
	M	39	38
Edad (años)		61.4	11.4
IMC		27.4	5.3
<i><u>Antecedentes médicos</u></i>			
Cardiovasculares		44	43
Respiratorios		4	4
Infeciosos		4	4
Quirúrgicos		28	27
Endócrino/metabólico		31	30
Gastrointestinales		15	15
Neurológicos		30	29
Reumáticos		20	20
Otros		9	9
<i><u>Características del dolor</u></i>			
Duración (meses)		31.3	34.0
Causa	Diabetes Mellitus	41	40
	Postherpética	9	9
	Otras Neuropatías	43	42
	Fibromialgia	9	9
Tipo de dolor	Constante	55	54
	Intermitente	47	46
Localización	Cara	18	18
	Cabeza	11	11
	Brazos	24	24
	Manos	17	17
	Piernas	58	57
	Espalda	27	26
	Torso	20	20
	Cintura	32	31
	Rodillas	21	21
Pies	32	31	

Se muestra: n y % para las variables categóricas o Media y desvío estándar para las variables numéricas.

TABLA 2. MEDICACIONES RECIBIDAS POR LOS PACIENTES ESTUDIADOS

	N	%
<i>Medicaciones para el dolor (por tipo)</i>		
AINES	58	57
Opioides	17	17
Serotoninérgicos	19	19
Comp.Vitamínicos	16	16
Benzodiazepinas	13	13
Gabapentin	6	6
Carbamacepina	8	8
Corticoides	2	2
Otros	1	1
BZP, GBP, CBZ, CE, Otros	25	25
<i>Medicamentos para el dolor</i>	0	34.0
<i>(por cantidad de drogas</i>	1	27.0
<i>administradas)</i>	2	25.0
	3	8.0
	4	7.0
	5	1.0
<i>Med. para otras enfermedades</i>	0	34.0
<i>(por cantidad de drogas</i>	1	19.0
<i>administradas)</i>	2	10.0
	3	14.0
	4	11.0
	>4	14.0

AINES= Antiinflamatorios No Esteroides, BZP= Benzodiazepinas, GBP= Gabapentin, CBZ= Carbamacepina, CE= Corticoesteroides.

TABLA 3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO EVALUADO MEDIANTE LAS ESCALAS SUBJETIVAS DE MEJORÍA DEL INVESTIGADOR Y DEL PACIENTE (CGI-I, CGI-T, PGI-I)

		Semana 4		Semana 8	
		N	%	N	%
CGI-I	Marcada mejoría	40	48	48	62
	Moderada mejoría	23	27	25	32
	Leve mejoría	17	20	5	6
	Sin cambio	4	5	0	0
	Leve deterioro	0	0	0	0
	Moderado empeoramiento	0	0	0	0
	Marcado empeoramiento	0	0	0	0
CGI-T	Excelente	29	35	32	41
	Muy buena	39	46	38	49
	Buena	15	18	7	9
	Regular	0	0	1	1
	Mala	1	1	0	0

		Semana 4		Semana 8	
		N	%	N	%
PGI-I	Marcada mejoría	27	32	40	51
	Moderada mejoría	33	39	30	38
	Leve mejoría	19	23	5	6
	Sin cambio	5	6	1	1
	Leve deterioro	0	0	1	1
	Moderado empeoramiento	0	0	1	1
	Marcado empeoramiento	0	0	0	0

CGI-I= Escala de impresión clínica global de mejoría; CGI-T=Escala de impresión clínica global de tolerancia; PGI-I= Escala de impresión del paciente sobre su mejoría.

TABLA 4. EFECTO DE LA PREGABALINA DE ACUERDO A LA PATOLOGÍA DE BASE DEL PACIENTE

	Neuropatía diabética		Otras neuropatías		Neuralgia postherpética		Fibromialgias		Valor-p	
	Media	ESM	Media	ESM	Media	ESM	Media	ESM		
Semana 4										
Mayor dolor semanal	-3.3	0.4	-2.8	0.4	-3.6	1.4	-2.5	0.5	0.7	
Menor dolor semanal	-2.1	0.4	-1.6	0.4	-0.6	0.9	-1.5	0.7	0.5	
Promedio semanal de dolor	-2.9	0.4	-2.7	0.4	-3.6	1.0	-2.5	0.7	0.8	
Dolor del día anterior	-3.7	0.5	-3.6	0.4	-4.6	2.0	-3.6	1.2	0.9	
Promedio general	-3.0	0.4	-2.7	0.3	-3.1	1.3	-2.5	0.7	0.2	
Promedio general (%)	-49.6	5.2	-44.3	4.7	-42.0	18.8	-38.7	11.3	0.8	
Semana 8										
Mayor dolor semanal	-4.8	0.5	-3.6	0.3	-4.4	1.4	-4.1	0.6	0.3	
Menor dolor semanal	-2.9	0.5	-2.3	0.3	-0.8	0.6	-2.6	0.4	0.8	
Promedio semanal de dolor	-4.1	0.5	-3.6	0.3	-3.5	1.1	-3.9	0.4	0.9	
Dolor del día anterior	-5.2	0.5	-4.7	0.4	-4.6	1.9	-4.9	1.1	0.5	
Promedio general	-4.3	0.4	-3.6	0.3	-3.3	1.1	-3.9	0.5	0.8	
Promedio general (%)	-69.5	4.3	-58.3	3.6	-47.7	15.5	-63.6	4.4	0.1	

Se muestra la reducción de los puntajes de dolor comparado con la visita basal. Para el promedio general, se muestra también la reducción en términos porcentuales. ESM= Error Estándar de la Media. Tabla 5. Efectos adversos durante el tratamiento con Pregabalina

Síntoma	Reportes	Severidad
Mareo	14	Leve= 8, Moderado= 5, Severo= 1
Somnolencia	14	Leve= 10, Moderado= 4
Embotamiento	4	Leve= 4
Aumento del Apetito	2	Moderado= 2
Cefalea	1	Moderado= 1
Constipación	1	Moderado= 1
Insomnio	1	Moderado= 1
Lengua entumecida	1	Moderado= 1
Malestar Epigástrico	1	Moderado= 1
Macroglosia	1	Leve= 1
Nausea	1	Leve= 1
Reducción del Apetito	1	Leve= 1

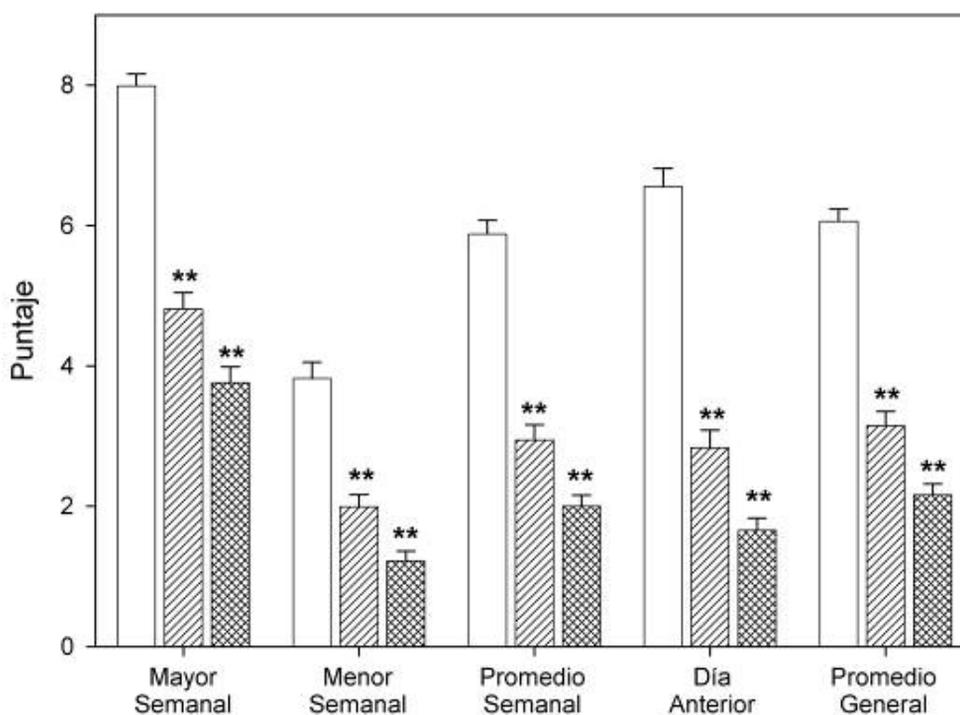


Figura 1. Efecto de la Pregabalina sobre la intensidad del dolor. Se muestran Medias y Desvío estándar en la visita basal (□), en la visita de semana 4 (▨) y semana 8 (▩). ** p<0.01 vs el valor basal (Prueba t para muestras pareadas).

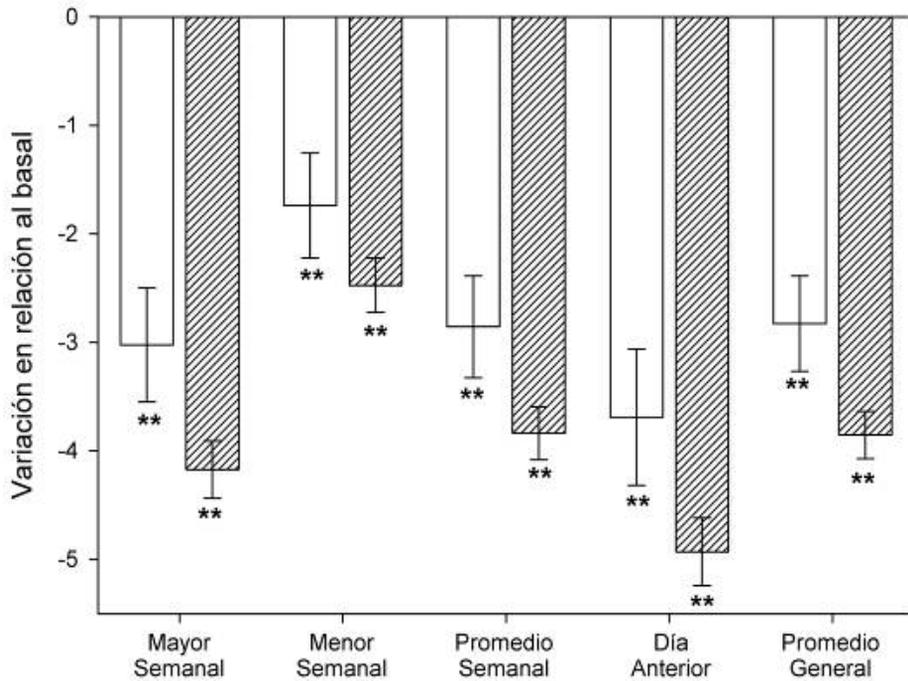


Figura 2. Tamaño medio del efecto analgésico de la Pregabalina. Se representa la diferencia media y el intervalo de confianza del 95% entre la visita basal con la semana 4 (□) y con la semana 8 (▨). ** p<0.01 (Prueba t para muestras pareadas).

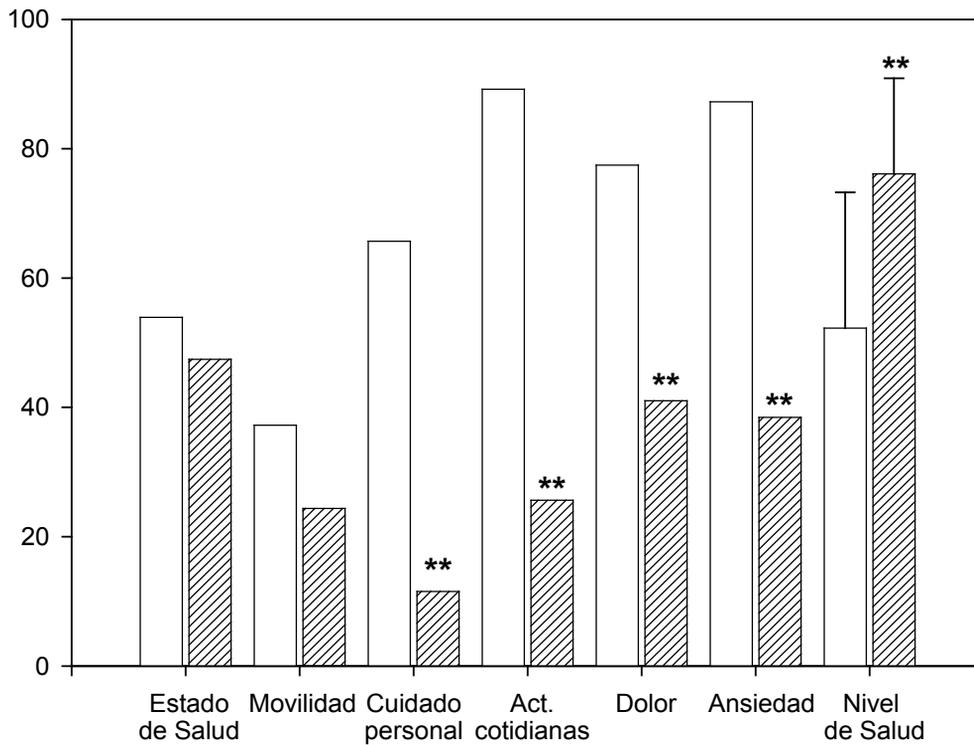


Figura 3. Mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud luego del tratamiento con Pregabalina. Se muestran los porcentajes de sujetos con problemas en las diferentes áreas y la media (con el Error Estándar de la Media) de la escala visuo-analógica del estado de salud de la escala EQ-5D en la visita basal (□) y en la semana 8 (▨). ** p<0.01 vs el valor basal (Test de McNemar y Prueba t para muestras pareadas).

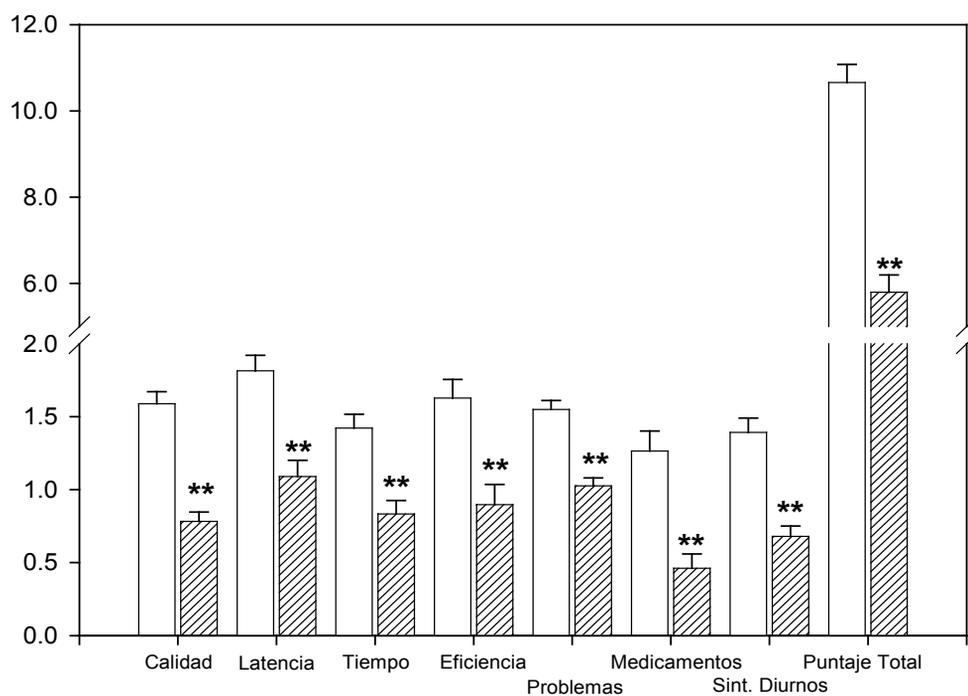


Figura 4. Mejoría en la calidad de sueño luego del tratamiento con Pregabalina. Se muestran los puntajes de la escala de Pittsburg en la visita basal (□) y en la semana 8 (▨). Se muestran las medias y el Error Estándar de la Media en los diferentes dominios del sueño. ** p<0.01 vs el valor basal (Prueba t para muestras pareadas).