

Rev. Soc. Esp. Dolor  
6: 377-381; 2008

## *Utilización de pregabalina en neuralgia postherpética refractaria a terapia convencional*

M. Garví<sup>1</sup>, V. L. Villanueva<sup>2</sup>, J. M. Asensio<sup>2</sup>, J. A. De Andrés<sup>3</sup>

Garví M., Villanueva V. L., Asensio J. M.,  
de Andrés J. A.

### **Use of pregabalin in postherpetic neuralgia refractory to standard therapy**

#### **ABSTRACT**

Following an episode of acute herpes zoster, pain lasting more than 3 months and extending beyond the skin lesions is classified as postherpetic neuralgia (PHN) (1). Several drugs have been used for the treatment of PHN, including non-opiate analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), tricyclic antidepressants, anticonvulsants, phenothiazines, anti-arrhythmics and opiate agents, with varying rates of success (2).

Tricyclic antidepressants and gabapentin are currently considered the first-line treatment of PHN (2); however, the inclusion of pregabalin as first-line therapy approved for the treatment of neuropathic pain has opened up new perspectives (3).

The purpose of this study is to demonstrate the efficacy and safety of pregabalin (LYRICA®) in the treatment of neuropathic pain in PHN refractory to standard therapy.

We conducted a study of the efficacy and safety of pregabalin therapy in 10 patients with PHN lasting more than 3 months and poor response to standard medical therapy.

The primary endpoint was the Visual Analogue Scale (VAS) at baseline and every month throughout the 4 months of data collection. Medications were up-titrated monthly if a reduction of more than 30% was not achieved with the previous dosage.

After the assessment of the first month of treatment with pregabalin, a reduction of VAS pain by more than 30% from baseline was achieved in half of the patients, with similar results being obtained at the second and third months of treatment.

Pregabalin proved to be a highly efficient drug for the reduction of pain in PHN refractory to standard therapy, with a low level of side effects.

**Key words:** Neuropathic pain. VAS. Side effects. Postherpetic neuralgia. Pregabalin.

#### **RESUMEN**

Tras un episodio de Herpes Zóster agudo, un dolor de duración superior a 3 meses cuya extensión supere las lesiones cutáneas, se clasifica como Neuralgia post-herpética (NPH) (1). En su tratamiento se han utilizado diversos fármacos como analgésicos no opiáceos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, fenotiacinas, antiarrítmicos y opiáceos con un éxito variable (2).

Actualmente los antidepresivos tricíclicos y la gabapentina son considerados de primera línea en el tratamiento de la NPH (2); sin embargo, la inclusión de la pregabalina como tratamiento de primera línea autorizado en el tratamiento del dolor neuropático ha abierto nuevas perspectivas (3).

El objetivo de este estudio es demostrar la eficacia y seguridad de la Pregabalina (LYRICA®) en el tratamiento del dolor neuropático de la NPH refractaria a la terapia convencional.

Se realizó un estudio de eficacia y seguridad de la terapia con pregabalina en 10 pacientes con NPH de más de 3 meses de evolución con escasa respuesta a tratamiento médico convencional.

La variable fundamental era la Escala Visual Analógica (EVA) al inicio y cada mes durante los 4 meses que duró la re-

<sup>1</sup> MIR en Anestesiología

<sup>2</sup> Médico Adjunto

<sup>3</sup> Jefe de Servicio de Anestesia, Reanimación y  
Terapéutica del Dolor

Unidad Multidisciplinar para el Tratamiento del Dolor  
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Recibido: 26/05/2008

Aceptado: 10/07/2008

cogida de datos. Los ascensos de fármacos se realizaban mensualmente si no se obtenía una reducción superior al 30% con la dosis previa.

Tras la evaluación del primer mes de tratamiento con pregabalina se obtuvo en la mitad de los pacientes una reducción del dolor superior al 30% del EVA inicial, obteniéndose resultados similares para el segundo y tercer mes de tratamiento.

La Pregabalina resultó ser un fármaco de elevada eficacia en la reducción del dolor en la NPH refractaria a terapia convencional, con un bajo nivel de efectos secundarios.

**Palabras clave:** Dolor neuropático. EVA. Efectos secundarios. Neuralgia postherpética. Pregabalina.

---

---

## INTRODUCCIÓN

Tras un episodio de Herpes Zóster agudo, un dolor de duración superior a 3 meses cuya extensión supere las lesiones cutáneas se clasifica como Neuralgia post-herpética (NPH). Asociado al dolor, descrito como quemante, punzante e intenso, los enfermos refieren sensaciones anormales a nivel del área afectada, destacando hiperestésias y parestesias que pueden persistir durante meses, años o de forma indefinida.

Se estima una incidencia de 1,3-5/1000 personas/año, con un pico máximo entre los 60 y 70 años de edad y se considera la complicación más frecuente en personas inmunocompetentes (1).

En personas adultas son las zonas torácica, lumbar y facial las más afectadas, siendo la localización intercostal la más frecuente (50% del total) (1).

En su tratamiento se han utilizado diversos fármacos como analgésicos no opiáceos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes (gabapentina, carbamacepina, topiramato y lamotrigina), fenotiacinas, antiarrítmicos, y opiáceos con un éxito variable (2).

Actualmente los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina o nortriptilina) y la gabapentina son considerados de primera línea en el tratamiento de la NPH (2).

En el año 2006, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó un nuevo fármaco anticonvulsivante denominado pregabalina. Es un fármaco perteneciente al nuevo grupo de medicamentos denominados ligandos de la subunidad  $\alpha 2\delta$  de canales de calcio dependientes de voltaje (3). Según Horga de la Parte et al, la inclusión de la pregabalina como tratamiento de primera línea autorizado en el tratamiento

del dolor neuropático ha abierto nuevas perspectivas en el control del dolor neuropático (3).

El objetivo fundamental de este estudio es demostrar la eficacia y seguridad de la Pregabalina (LYRICA®) en el tratamiento del dolor neuropático de la NPH refractaria a la terapia convencional.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó durante el 2º semestre de 2005 y 1º del año 2006 un estudio de eficacia y seguridad de la terapia con pregabalina en pacientes con NPH de más de 3 meses de evolución con escasa respuesta a tratamiento médico convencional.

La variable fundamental de evaluación era la Escala Visual Analógica (EVA) que se cumplimentaba al inicio y cada mes durante los 4 meses que duró la recogida de datos.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo la única variable de dolor neuropático que se registró fue la Escala Visual Analógica, aunque hemos de considerar que se podrían haber determinado otras variables como: test de calidad de vida, alteraciones del sueño.

Los ascensos de fármacos se realizaban mensualmente, siguiendo dosificación indicada en el producto, si no se obtenía una reducción superior al 30% con la dosis previa. Durante el estudio se recogieron datos referentes a los efectos secundarios que aparecieron relacionados con la administración de pregabalina y no se permitía el uso de otros anticonvulsivantes o antidepresivos tricíclicos asociados.

A todos los pacientes se les realizó estudio analítico y EKG al inicio y al final del estudio, habiéndose solicitado previamente un consentimiento informado verbal a todos los pacientes.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 10 pacientes (6 hombres y 4 mujeres) con una edad media de 69 años (rango 56-78) y 68,5 años (rango 53-83) respectivamente. El tiempo medio de evolución de la NPH era de 98,3 meses (rango 3-60 meses).

El EVA inicial de los pacientes incluidos en el estudio era superior o igual a 60 mm.

La NPH se localizó en el segmento torácico (40%), miembro superior y miembro inferior (20% cada uno), seguidos del segmento lumbar y zona facial (10% en ambos).

Los tratamientos médicos que habían recibido previamente, la mayoría hasta dosis máximas, se distribuían de la siguiente manera: gabapentina 600 miligramos cada 8 horas (80%), amitriptilina 25-50 miligramos cada 8 horas (20%), opioides (tramadol 300-400 miligramos cada 24 horas) (70%), clonazepam 2-5 miligramos cada 8 horas (40%), topiramato 50-100 miligramos cada 8 horas (20%), capsaicina (20%), oxcabacepina 300-600 miligramos cada 8 horas (10%) y carbamazepina 300 miligramos cada 8 horas (10%).

Los pacientes del estudio habían empleado como medicación complementaria analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

Tras la evaluación del primer mes de tratamiento con pregabalina (75 miligramos cada 12 horas) se obtuvo en la mitad de los pacientes una reducción del dolor superior al 30% del EVA inicial, sin observarse efectos adversos.

Durante el segundo mes se evaluaron 9 casos, tras rechazar un paciente seguir controles evolutivos, obteniéndose con dosis de 150 miligramos cada 12 horas de pregabalina una mejoría analgésica >30% en 4 de 9 pacientes.

En el tercer mes de tratamiento se evaluaron 6 pacientes, tras resolución completa en dos casos y suspensión del tratamiento por síncope en otro caso. Las dosis de pregabalina se ajustaron según los efectos secundarios observados en el segundo mes siendo efectiva en 3 de 6 pacientes con dosificaciones muy variables (225 miligramos/12horas, 75 miligramos por la mañana y 150 miligramos por la noche y 75 miligramos/12horas respectivamente).

Los efectos secundarios observados a dosis de 150 miligramos cada 12 horas fueron somnolencia, des-

orientación, embotamiento mental, síncope y edema, apareciendo este último a dosis de 300 miligramos cada 12 horas. La aparición de edema y síncope obligó a la retirada del tratamiento (Tabla I).

## DISCUSIÓN

En el tratamiento de la NPH se han empleado diversos fármacos, principalmente antidepresivos tricíclicos, opioides, antiepilépticos y AINES, con éxito variable (2,4).

En una extensa revisión del tratamiento analgésico de la NPH realizada por Hempenstall et al (2005) (5) los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina y desipramina) presentaron un beneficio significativo en el 46,5% de los pacientes frente a un 9,2% con el uso de placebo en 4 estudios randomizados sobre un total de 248 pacientes. En otro estudio, Watson et al (1992) (6) compararon la amitriptilina con maprotilina, revelando el análisis de los datos una eficacia de amitriptilina en el 47% de pacientes y maprotilina en sólo el 38% de los casos (6).

Johnson (2003) indicaba que los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos y sus interacciones con otros fármacos limitan su uso en muchas ocasiones en esta patología (2).

La eficacia de los opiáceos (morfina, tramadol, oxicodona...) como alternativa de tratamiento en la NPH ha sido también evaluada en múltiples estudios.

Watson et al (1998) tras realizar un estudio randomizado, controlado con placebo en 100 pacientes obtuvo con el uso de oxicodona un beneficio significativo en el 58% de los pacientes (7). Otro estudio randomizado, controlado con placebo en 108

**Tabla I.** Descripción de variaciones en la escala visual analógica respecto a las dosis de pregabalina utilizada.

Sexo/edad	EVA inicial	EVA 1 m o 76 mg/12h	%	EVA 2 m o 160 mg/12h	%	EVA 3 m o 300 mg/12h	%
33 3	70 mm	-	0%	-	-	EDEMA	0%
74 3	70 mm	69 mm	1,5%	SINCOPE			
83 3	80 mm	30 mm	62%	05 mm	54%	No procede	
56 3	80 mm	40 mm	50%				
68 3	81 mm	24 mm	67%	20 mm	76%	225 mg/12h o 10 mm	87%
73 3	85 mm	45 mm	47%	Embotamiento mental/ Concentración		75-0-150 mg EVA: 0 mm	100%
78 3	90 mm	72 mm	20%	70 mm	22%	70 mm	22%
71 3	62 mm	-	9%	0 mm Somnolencia	100%	75 mg/12h EVA: 0 mm	
76 3	59 mm	20 mm	66%	0 mm	100%	No procede	
53 3	94 mm	-	0%		0%	-	0%

pacientes realizado por Boureau et al (2003) demostró la eficacia de la administración oral de tramadol en el tratamiento de la NPH con mejoría analgésica en un 77% de pacientes frente a un 56% con el uso de placebo (8).

En el año 2002, Raja et al tras evaluar 111 pacientes en un estudio controlado con placebo concluye que la administración de morfina oral era eficaz en un 41% de los pacientes frente a tan sólo un 6% con placebo (9).

Para Johnson (2) y Horga de la Parte et al (3) el uso de opiáceos en el tratamiento del dolor neuropático presenta un perfil de toxicidad inadecuado, sobre todo en ancianos.

Gilron et al (2005) comparó la eficacia de morfina, gabapentina y su combinación en 57 pacientes con dolor neuropático, verificando que la combinación de ambos fármacos conseguía mejores resultados a menores dosis que el uso de ambos por separado (4).

Raja et al comparó el uso de opioides (morfina) con antidepresivos tricíclicos (nortriptilina) en un estudio randomizado, controlado con placebo en 76 pacientes con NPH, concluyendo que los opioides y los antidepresivos tricíclicos producían mayor alivio del dolor (38% y 32%) que el placebo (11%) (9).

Las evidencias de la eficacia de los antiepilépticos en la NPH eran escasas hasta la publicación en 1998 por Rowbotham M. et al (10) de un ensayo clínico a gran escala evaluando el uso de gabapentina para la NPH. Este estudio doble ciego comparaba gabapentina con placebo en 229 pacientes con NPH. La gabapentina resultó efectiva no sólo en controlar el dolor sino también en el tratamiento de los trastornos del sueño asociados (2, 10).

Rice y Maton (2001) en un estudio multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo de siete semanas de duración en el que evaluaron la eficacia y seguridad de gabapentina 1800 miligramos o 2400 miligramos al día en la NPH encontraron diferencias significativas a favor de gabapentina, informándose de reducciones de más del 50% en la intensidad del dolor (11).

La pregabalina es uno de los fármacos antiepilépticos más recientemente aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (2006), cuya eficacia en pacientes con NPH ha sido demostrada en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (3).

Dworkin et al (2003) (12) estudiaron su uso en pacientes con dolor de más de tres meses de evolución y Sabatowski R. et al (2004) (13) estudió pacientes con NPH con más de seis meses de evolución, las do-

sis de pregabalina eran de 150 a 600 miligramos al día.

En ambos ensayos, la eficacia de la pregabalina en el control del dolor neuropático fue clínicamente relevante, dependiente de la dosis y significativamente superior a la del placebo para todas las dosis estudiadas (3, 14). El porcentaje de pacientes en los que la puntuación del dolor disminuye en al menos un 50% es del 26,28 y 50-53% para los tratados con dosis de pregabalina de 150, 300 y 600 miligramos/día, respectivamente, frente a un valor medio del 18 % en los grupos tratados con placebo (3).

Según Horga de la Parte et al la pregabalina ha demostrado actividad antialodínica y antihiperalgésica en el dolor neuropático, con un perfil antinociceptivo similar al de la gabapentina, pero con dosis de dos a cuatro veces menores, presentando un cómodo manejo clínico con facilidad de dosificación y ausencia de interacciones farmacológicas farmacocinéticas (3).

En una reciente revisión clínica sobre pregabalina, Matthew et al (2007) afirma que según estudios preclínicos tiene mayor actividad analgésica que la gabapentina, aunque no existen en la actualidad ensayos clínicos que comparen ambos fármacos (14).

Se ha evaluado el perfil de seguridad de la pregabalina en seis ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo: 728 pacientes con neuropatía diabética y 779 pacientes con neuralgia postherpética; los mareos y la somnolencia son los efectos adversos más frecuentes, son habitualmente de una intensidad leve o moderada, y raramente conllevan la supresión del tratamiento. En general, la pregabalina se toleró bien en estos estudios y los abandonos del tratamiento fueron escasos (3).

Según Horga de la Parte et al (3) el tratamiento de primera línea en pacientes con dolor neuropático debería ser pregabalina o gabapentina, como se ve refrendado en los estudios previamente comentados.

## CONCLUSIONES

En nuestro estudio, la Pregabalina resultó ser un fármaco de elevada eficacia en la reducción del dolor en la NPH refractaria a terapia convencional, en consonancia con los estudios previos, con un bajo nivel de efectos secundarios aunque cuando aparecieron obligaron a su retirada.

Sin embargo no es útil en todos los casos por lo que abre las puertas a continuar la investigación en nuevos fármacos que sean efectivos en los casos más rebeldes.

**CORRESPONDENCIA**

María GarvÍ López.  
C/ Bélgica nº 28 puerta 20, Valencia  
Teléfono: 619666932  
marietagarvi@hotmail.com  
Financiación: Ninguna  
Conflictos de interes: No declarados

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Casado M. Manifestaciones clÍnicas del herpes zóster. *Actas Dermatosifiliogr.* 2006; 97 Supl 3: 9-16.
2. Johnson RW. Herpes zoster in the immunocompetent patients: management of post-herpetic neuralgia. *Herpes.* 2003; 10: 38-45.
3. Horga de la Parte JF, Horga A. Pregabalina. Aportaciones de los ligandos 2 de canales de calcio en el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático. *Revista de Neurología.* 2006; 42 (4): 223-237.
4. Gilron I, Bailey JM, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *New England Journal of Medicine.* 2005; 352 (13): 1324-34.
5. Hempenstall K., Nurmikko T.J. et al. Analgesic Therapy in Postherpetic Neuralgia: A Quantitative Systematic Review. *Plos Medicine.* 2005; 2 (7): 628-43.
6. Watson CP, Chipman M, et al. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: A randomized, double-blind, crossover trial. *Pain.* 1992; 48: 29-36.
7. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology.* 1998; 50: 1837-1841.
8. Boureau F, Legallicier P et al. Tramadol in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2003; 104: 323-331.
9. Raja SN, Haythorn waite JA et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia. *Neurology.* 2002; 59: 1015-1021.
10. Rowbotham M, Harden N., et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. *JAMA.* 1998; 280: 1837-1842.
11. Rice AS, Maton S. Gabapentin postherpetic neuralgia. A randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain.* 2001; 94 (2): 215-24.
12. Doorkin RH, Corbin EA, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo controlled trial. *Neurology.* 2003; 60: 1274-83.
13. Sabatowski R, Gálvez R, et al. Pregabalin reduce pain and improves sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: results of a randomised, placebo controlled clinical trial. *Pain.* 2004; 109 (1-2): 26-35.
14. Blommel M and Blommel A. Pregabalin: an antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J. Health-Syst Pharm.* 2007; 64: 1474-82.