



Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Eficacia analgésica de tapentadol, solo o en asociación, en pacientes con dolor neuropático (DN): experiencia en 80 casos / Analgesic efficacy of tapentadol, alone or in combination, in patients with neuropathic pain (DN): experience in 80 cases

Autores / Authors:

Olalla Figueiredo González

DOI: [10.20986/resed.2024.4083/2023](https://doi.org/10.20986/resed.2024.4083/2023)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Figueiredo González Olalla. Eficacia analgésica de tapentadol, solo o en asociación, en pacientes con dolor neuropático (DN): experiencia en 80 casos / Analgesic efficacy of tapentadol, alone or in combination, in patients with neuropathic pain (DN): experience in 80 cases. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2024. doi: 10.20986/resed.2024.4083/2023.

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la Sociedad Española de Dolor.

EFICACIA ANALGÉSICA DE TAPENTADOL, SOLO O EN ASOCIACIÓN, EN PACIENTES CON DOLOR NEUROPÁTICO (DN): EXPERIENCIA EN 80 CASOS

ANALGESIC EFFICACY OF TAPENTADOL, ALONE OR IN COMBINATION, IN PATIENTS WITH NEUROPATHIC PAIN (DN): EXPERIENCE IN 80 CASES

Olalla Figueiredo González

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España

CORRESPONDENCIA:

Olalla Figueiredo González

olalla.figueiredo.gonzalez@sergas.es

Recibido: 22-05-2023

Aceptado: 28-04-2024

RESUMEN

Introducción: El objetivo de este trabajo se centra en valorar la eficacia analgésica de tapentadol y su influencia en la calidad de vida en pacientes con dolor neuropático (DN), así como en dilucidar si existe sinergismo analgésico entre tapentadol y pregabalina, gabapentina o duloxetina. Además, se trató de buscar correlación entre los test diagnósticos DN4 y Pain Detect.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo en 80 pacientes con DN que fueron evaluados en una visita basal. Posteriormente, fueron aleatorizados en cuatro grupos: grupo 1: tapentadol + placebo; grupo 2: tapentadol + pregabalina; grupo 3: tapentadol + gabapentina; y grupo 4: tapentadol + duloxetina. En las visitas del 1.^{er} y 3.^{er} mes, se evaluaron EVA, DN4, Pain Detect, BPI, efectos secundarios y dosis de fármacos y, en la visita del 3.^{er} mes, se evaluó además la impresión de mejoría global por parte del paciente con el PGI-I. El análisis estadístico (por protocolo) se realizó mediante el uso del programa SPSS 14.0 para Windows. Se utilizaron test como el t-Student para la comparación de medias, Mann-Whitney para la significación estadística del porcentaje de mejoría entre grupos, la prueba no paramétrica de rangos con signo Wilcoxon para la evolución de los indicadores y Pearson y Spearman para establecer correlaciones ($p < 0,05$).

Resultados: La dosis media de tapentadol al mes y a los tres meses de tratamiento fue menor en el grupo que además de tapentadol recibió gabapentina, seguido del grupo que además recibió pregabalina. En el grupo tapentadol + gabapentina se observaron diferencias significativas entre los grupos en la reducción del DN4 tras 1 y 3 meses, y en la reducción del BPI tras 1 mes de la administración del tratamiento. Este grupo obtuvo además un PGI-I menor que el resto de los grupos, no siendo estadísticamente significativo. Además, aparecieron diferencias significativas entre los grupos, en la actividad y en el estado de ánimo a favor del grupo que además de tapentadol solo recibió placebo. El efecto secundario revelado más frecuentemente por los pacientes del estudio fue el mareo y 9 pacientes abandonaron el estudio por ello, pero sin diferencias significativas entre los cuatro grupos.

Conclusión: Se observó una reducción del DN y una mejora en la calidad de vida tras el tratamiento con tapentadol solo o en asociación, existiendo cierto sinergismo para la asociación tapentadol + gabapentina demostrándose además correlación positiva DN4/Pain Detect utilizados para el diagnóstico de DN.

Palabras clave: Dolor neuropático, tapentadol, pregabalina, gabapentina, duloxetina.

ABSTRACT

Introduction: The objective of this work focuses on assessing the analgesic efficacy of tapentadol and its influence on quality of life in patients with neuropathic pain (NP), as well as elucidating whether there is analgesic synergism between tapentadol and pregabalin, gabapentin or duloxetine. In addition, an attempt was made to find a correlation between the DN4 and Pain Detect diagnostic tests.

Material and methods: A prospective, randomized, placebo-controlled study was conducted in 80 patients with DN who were evaluated at a baseline visit. Subsequently, they were randomized into four groups: group 1: tapentadol + placebo; group 2: tapentadol + pregabalin; group 3: tapentadol + gabapentin; and group 4: tapentadol + duloxetine. At the 1.st and 3.rd month visits, VAS, DN4, Pain Detect, BPI, side effects and drug doses were evaluated and, at the 3.rd month visit, the patient's impression of global improvement was also evaluated with the PGI. -YO. Statistical analysis (per protocol) was performed using SPSS 14.0 for Windows. Tests were used such as the t-Student for the comparison of means, the Mann-Whitney for the statistical significance of the % improvement between groups, the non-parametric Wilcoxon signed rank test for the evolution of

the indicators and Pearson and Spearman to establish correlations ($p < 0.05$).

Results: The mean dose of tapentadol at one month and three months of treatment was lower in the group that received gabapentin in addition to tapentadol, followed by the group that also received pregabalin. In the tapentadol + gabapentin group, significant differences were observed between the groups in the reduction of DN4 after 1 and 3 months, and in the reduction of BPI after 1 month of treatment administration. This group also obtained a lower PGI-I than the rest of the groups, which was not statistically significant. Furthermore, significant differences appeared between the groups in activity and mood in favor of the group that, in addition to tapentadol, only received placebo. The side effect most frequently revealed by the study patients was dizziness and 9 patients abandoned the study because of it, but without significant differences between the four groups.

Conclusion: A reduction in DN and an improvement in quality of life was observed after treatment with tapentadol alone or in association, with a certain synergism existing for the tapentadol+gabapentin association, also demonstrating a positive correlation DN4/Pain Detect used for the diagnosis of DN.

Key words: Neuropathic pain, tapentadol, pregabalin, gabapentin, duloxetine.

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico definido como aquel cuya duración supera 3 meses, tiene una prevalencia del 18 % en nuestro país y su intensidad se considera entre moderada e intensa en el 12 % de los casos (1), representando un problema de salud con gran impacto en la calidad de vida de las personas que lo sufren. Suele tener un componente mixto (nociceptivo y neuropático).

El dolor neuropático (DN) se define como el dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial. Basándose en la localización anatómica de la lesión o enfermedad, se clasifica en periférico o central (1).

La anamnesis, el examen clínico, con especial énfasis en la exploración neurológica, y la realización de test diagnósticos y cuestionarios (DN4, Pain Detect), son muy importantes para llegar al diagnóstico. El diagnóstico precoz es muy importante, ya que permitirá frenar los mecanismos de sensibilización, tanto periférica como central, implicados en su fisiopatología (2).

En los últimos años, la información científica sobre el tratamiento farmacológico del DN ha aumentado de forma notable. Diferentes autores coinciden en que la primera elección para su

tratamiento está compuesta por amitriptilina, gabapentina y pregabalina; la segunda por duloxetina; la tercera por opioides mayores, tramadol y fármacos de aplicación tópica y finalmente, como cuarta opción, por otros fármacos del grupo de antiepilépticos y antidepresivos (3).

El tapentadol es un fármaco analgésico opioide de acción central, cuya potencia se sitúa entre la morfina y el tramadol. Ha sido aprobada su utilización por la FDA en el dolor agudo moderado-severo, en forma de comprimidos de liberación inmediata en adultos a partir de los 18 años en el año 2008.

Se absorbe rápidamente siendo su biodisponibilidad baja (32 %) debido a su importante metabolismo de primer paso metabolizándose principalmente por la uridina difosfato-glucuroniltransferasa, por lo que no interacciona con fármacos inductores o bloqueadores de la vía del citocromo como antiepilépticos, antidepresivos y fármacos cardiovasculares y no requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática leve y de insuficiencia renal leve o moderada debiéndose usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se distribuye ampliamente por todo el organismo y solo el 20 % se encuentra unido a proteínas. Su excreción es rápida y casi exclusivamente por vía renal; la excreción fecal es inapreciable (1 %) (4).

Su mecanismo de acción es dual, siendo agonista en el receptor opioide mu del SNC e inhibidor de la recaptación de noradrenalina. Esta acción dual le permite estar a la altura analgésica de la oxycodona, hidrocodona y meperidina con efectos secundarios mejor tolerados y produciendo por tanto una menor tasa de interrupciones del tratamiento (5).

La pauta posológica debe personalizarse en función de la intensidad del dolor. Una pauta en incrementos de 50 mg/12 h cada 3 días es adecuada para alcanzar el control del dolor en la mayoría de los pacientes (4).

Los analgésicos coadyuvantes como los antiepilépticos (pregabalina y gabapentina) y antidepresivos (duloxetina) se desarrollaron para otra indicación, pero han demostrado su utilidad en el tratamiento del dolor persistente y refractario y especialmente en el DN.

La pregabalina es una sustancia análoga del ácido gamma-aminobutírico utilizada para el tratamiento del DN periférico que actúa disminuyendo la excitabilidad neuronal central, al unirse a la proteína alfa delta 2 de los canales de calcio. Ha demostrado su eficacia en los ensayos clínicos frente al dolor crónico de la neuropatía diabética y de la neuralgia postherpética (6).

La gabapentina, a pesar de ser parecida al ácido gamma-aminobutírico, no actúa sobre dichos receptores sino sobre la subunidad alfa delta 2 de los receptores de calcio. Su eficacia no solo se comprobó en pacientes con neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética y neuropatía

diabética, sino también en otras situaciones como la esclerosis múltiple y el dolor oncológico.

Ambos se consideran los antiepilépticos de elección en pacientes con insuficiencia hepática y en ancianos por su perfil de seguridad.

La duloxetina es un potente inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Está indicada para el manejo del dolor por neuropatía diabética periférica, la incontinencia de esfuerzo, la fibromialgia y el dolor musculoesquelético crónico donde incluimos el dolor por osteoartritis y la lumbalgia (7).

OBJETIVOS

1. Valorar la eficacia analgésica de tapentadol y su influencia en la calidad de vida en pacientes con DN.
2. Dilucidar si existe sinergismo analgésico entre tapentadol y pregabalina, gabapentina o duloxetina para el tratamiento del DN.
3. Buscar si existe correlación entre los test diagnósticos DN4 y Pain Detect.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tras aprobación por el Comité autonómico de ética de la Investigación de Galicia, se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo en 80 pacientes que pudimos reclutar con DN crónico severo con EVA > 8, diagnosticado por el DN4 y el Pain Detect.

Los pacientes fueron evaluados en una visita inicial en la que se registraron parámetros como la edad, el sexo, el diagnóstico, el tipo de DN (puro/mixto), la localización, el tiempo de evolución, el tratamiento previo, el DN4, el Pain Detect, la calidad de vida con el BPI y los posibles efectos secundarios del tratamiento.

Posteriormente, los pacientes fueron separados de forma aleatoria (mediante un programa informático) en cuatro grupos: grupo 1: tapentadol + placebo; grupo 2: tapentadol + pregabalina; grupo 3: tapentadol + gabapentina; y grupo 4: tapentadol + duloxetina.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban hipersensibilidad al tapentadol o a alguno de sus excipientes, situaciones en las que están contraindicados los principios activos con actividad agonista en los receptores opioides mu, es decir, pacientes con depresión respiratoria importante (en ámbitos no controlados o en los que no existen equipos de reanimación) y pacientes con asma bronquial aguda o grave o hipercapnia, pacientes que tienen o se sospecha que tienen íleo

paralítico y pacientes con intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos que actúan a nivel central o principios activos psicotrópicos.

Todos los pacientes recibieron un consentimiento informado que tuvieron que firmar para participar en el estudio.

Salvo los pacientes excluidos por los motivos anteriores, todos los demás decidieron participar llevándose a cabo de forma enmascarada, es decir, ninguno de ellos supo a qué grupo pertenecía.

En las visitas del primer y tercer mes se evaluaron el EVA, el DN4, el Pain Detect, el BPI, los efectos secundarios y la dosis de los fármacos y en la visita del tercer mes, se evaluó además la impresión de mejoría global por parte del paciente con el PGI-I.

Con respecto a las dosis, se fueron subiendo cada 3 días de forma progresiva hasta EVA 3-4.

El análisis estadístico (por protocolo) se realizó mediante el uso del programa SPSS 14.0 para Windows. Se utilizaron test como el t-Student para la comparación de medias, Mann-Whitney para la significación estadística del porcentaje de mejoría entre grupos, la prueba no paramétrica de rangos con signo Wilcoxon para la evolución de los indicadores y Pearson y Spearman para establecer correlaciones ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Tras la realización del estudio, no se observaron diferencias significativas en la media de edad de los pacientes incluidos en cada uno de los grupos.

Del total de pacientes incluidos en el ensayo, el 60 % eran varones y el 40 % mujeres, de los cuales, el 65 % presentaron DN puro y el 35 % mixto.

Los pacientes con DN puro fueron estadísticamente mayoritarios en todos los grupos, con excepción del grupo 2 donde al tapentadol se le añadió pregabalina, en el cual no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La dosis media de tapentadol al mes y a los tres meses de tratamiento fue menor en el grupo que además de tapentadol recibió gabapentina seguido del grupo que además recibió pregabalina sin significación estadística.

La prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis reveló diferencias significativas entre los cuatro grupos para la reducción del DN4 tras 1 mes ($p = 0,027$) y tras tres meses de tratamiento ($p = 0,014$), así como para la reducción del BPI tras 1 mes de tratamiento ($p = 0,002$). Estas diferencias se debieron a la mejor respuesta del grupo 3, cuyo tratamiento se basó en la mezcla de tapentadol y gabapentina en comparación con los otros tres grupos, hecho que quedó corroborado tras la

correspondiente prueba no paramétrica de Mann-Whitney que exhibió diferencias significativas de $p = 0,006$, $0,003$ y $0,000$ para la reducción del DN4 tras 1 mes y tras 3 meses de tratamiento y para la reducción del BPI tras 1 mes de tratamiento, respectivamente. Este grupo obtuvo además un PGI-I menor que el resto, aunque no fue estadísticamente significativo. Todos los pacientes estuvieron en una puntuación de 2 (su estado mejoró considerablemente).

La prueba de Kruskal-Wallis reveló además diferencias significativas entre los cuatro grupos, en la realización de actividad ($p = 0,003$) y en el estado de ánimo ($p = 0,030$), pero ya no por un mejor comportamiento del grupo citado anteriormente, sino que en esta ocasión fue en el grupo que además de tapentadol solo recibió placebo.

El efecto secundario revelado más frecuentemente por los pacientes del estudio fue el mareo y 9 pacientes abandonaron el estudio debido a ello, pero sin diferencias significativas entre los cuatro grupos.

DISCUSIÓN

El dolor crónico influye negativamente sobre la funcionalidad y actividades de la vida diaria de los pacientes que lo sufren y supone un alto coste social y económico, constituyendo un gran problema de salud y mermando la calidad de vida de las personas que lo padecen. Por ello existe una necesidad creciente en la investigación de fármacos que puedan ayudar a mitigarlo.

La mayoría de los pacientes del estudio presentan DN puro con significación estadística en los grupos 1, 3 y 4 (tapentadol + placebo, gabapentina y duloxetina, respectivamente).

Tras la realización de este estudio cuyo objetivo se centra en investigar la eficacia analgésica de tapentadol y su influencia en la calidad de vida en pacientes con DN, en dilucidar si existe sinergismo analgésico entre tapentadol y pregabalina, gabapentina o duloxetina para su tratamiento y en buscar si existe correlación entre los test diagnósticos DN4 y Pain Detect, se demostró una reducción del dolor y una mejora de la calidad de vida con significación estadística tras el tratamiento con tapentadol + gabapentina que, además, permitió reducir los efectos secundarios más frecuentes de los opioides (mareo, somnolencia, náuseas, vómitos y estreñimiento) al utilizar una dosis menor; a pesar de que el tapentadol posee mayor tolerancia gastrointestinal y del SNC gracias a su efecto ahorrador mu opioide (5).

En este grupo de pacientes la puntuación en el test PGI-I con respecto al resto de los grupos fue menor, aunque sin significación estadística. Todos los pacientes estuvieron en torno a la puntuación 2, es decir, mucho mejor del dolor.

Cabe resaltar que se revelaron diferencias estadísticamente significativas en los cuatro grupos, en el incremento de la actividad realizada y en la mejora del estado de ánimo con significación estadística en el grupo 1 que además de tapentadol solo recibió placebo.

Para concluir se demostró relación positiva entre los test diagnósticos DN4 y Pain Detect en las 221 consultas que se realizaron durante la duración del estudio.

Por tanto, podemos concluir que existe sinergismo con significación estadística entre tapentadol y gabapentina, lo que permite reducir la dosis de opioide y, por ende, sus efectos secundarios, aunque sean menos relevantes que con otro tipo de opioides y que además existe correlación positiva entre los test diagnósticos DN4 y Pain Detect para el diagnóstico del DN.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caramés MA, Navarro M. Costes del tratamiento del dolor versus su no tratamiento. Aproximación a la realidad de Portugal y España. Dor. 2016;24:1-9.
2. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through Questionnaires. Lancet Neurol. 2018;17(5):456-66. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30071-1.
3. Rey R. Tratamiento del dolor neuropático. Revisión de las últimas guías y recomendaciones. Neuroalg. 2013;5(S1):S1-S7. DOI: 10.1016/j.neuarg.2011.11.004.
4. Ficha técnica de Palexia retard® [Internet]. CIMA; 15 de octubre de 2015. Disponible en: Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73247/73247_ft.pdf
5. Tayal G, Grewal A, Mittal R, Bhatia N. Tapentadol. A Novel Analgesic. J Anaesth Clin Pharmacol. 2009;25(4):463-6.

6. Avellanal M, Díaz-Reganon G, Orts A, Soto S. Tapentadol vs. pregabalina asociada a otros opioides en dolor crónico. Análisis de coste-efectividad. Rev Soc Esp Dolor. 2014;21(2):84-8. DOI: 10.4321/S1134-80462014000200004.
7. Neuropathic pain in adults: pharmacological Management in non-specialist settings [Internet]. NICE; 2013. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>

Prepublicación