

Opioides y Gabapentoides en el Tratamiento de la Fibromialgia

Opioids and Gabapentoids in the Fibromyalgia Treatment

Miranda, Juan Pablo; Guerra, Claudia; Letelier, Carmen Luz; Contador, Renato; Jaque, Juanita.*

Resumen

La fibromialgia es una de las causas más comunes de dolor crónico localizado o generalizado del aparato locomotor, que se caracteriza por la presencia de fatiga, rigidez matinal, problemas de sueño, parestesias en extremidades, depresión y ansiedad. Esta patología es refractaria al tratamiento médico convencional, no estando validado en nuestro país su manejo con opioides y gabapentoides.

Objetivo: Valorar la eficacia del uso de opioides y gabapentoides en el manejo de la fibromialgia.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo-descriptivo de 10 pacientes con diagnóstico de fibromialgia, en tratamiento en la Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Se evaluaron características demográficas, clínicas, tratamiento farmacológico con al menos 3 meses de tratamiento con opioides y gabapentoides, intensidad del dolor según puntaje en escala de evaluación análoga (EVA) y descanso nocturno. Análisis estadístico en Stata 11.0 con test student o k-wallis test.

Resultados: Del total de pacientes estudiados, el 100% correspondió a pacientes de sexo femenino, con edad promedio 49.5 ± 6.3 (40-59) años, los síntomas principales fueron: 70% dolor en extremidades superiores, 70% dolor en extremidades inferiores y 60% lumbalgia. El tratamiento farmacológico se realizó con la asociación de opioides y gabapentoides por un tiempo promedio de 305.5 ± 251.6 días (44-825), hasta lograr control de la sintomatología, lográndose una disminución del 37.8% en el puntaje EVA luego del tratamiento, $p < 0.01$.

Conclusiones: Proponemos la utilización de terapia farmacológica que considere la asociación de opioides y gabapentoides como tratamiento de primera elección en pacientes con diagnóstico de fibromialgia.

Palabras clave: Fibromialgia, Analgesia opioide, Fármacos anticonvulsivantes.

Summary

Fibromyalgia syndrome, is one of the most common factors that cause chronic pain either at specific body sites or generalized in the locomotory system. Fatigue, morning rigidity, trouble to sleep, paraesthesia in arms and legs, depression and anxiety are characteristic in patients with fibromyalgia. Fibromyalgia does not respond to conventional medical treatment, however, treatment involving opioids and gabapentoids is not accepted in Chile.

Objective: To evaluate the effectiveness of opioids and gabapentoids in fibromyalgia treatment.

Materials and methods: A prospective-descriptive study with 10 patients who have been diagnosed with fibromyalgia and are currently undergoing treatment at the Pain and Palliative Care Unit, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Demographic and clinic characteristics, pharmacologic treatment involving the use of opioids and gabapentoids for a period of at least three months, severity of pain according to the analogous evaluation scale (AES) and night rest were evaluated. Statistical analysis in Stata 11.0 with student or k-wallis test.

Results: From the total patients in this study, 100% were female with average ages ranging from 49.5 ± 6.3 (40-59). The most relevant symptoms were: 70% experienced pain in the arms, 70% experienced pain in the legs and 60% experienced lower back pain. The medicines used in this treatment included opioids and gabapentoids for an average time of 305.5 ± 251.6 days (44-825) until symptoms were under control, thus reducing the AES score in 37.8% after treatment $p < 0.01$.

Conclusions: We propose the use of pharmacologic therapy including with opioids and gabapentoids as the first choice treatment for patients who have been diagnosed with fibromyalgia.

Key words: Fibromyalgia, opioids, anti seizure medicine.

Introducción

La fibromialgia (FM) es un síndrome de etiología desconocida, que se caracteriza por dolor crónico generalizado del aparato locomotor, se asocia a: fatiga, rigidez matinal, problemas de sueño, cefalea, entumecimiento de manos y pies, parestesias en extremidades, rigidez articular, depresión y ansiedad. Constituye una de las causas más comunes de dolor músculo-esquelético generalizado (1-2).

En EE.UU. se describe una prevalencia entre 0,7% a 13% para las mujeres y de 0,2% a 3,9 % para los hombres (1). En España se estima una prevalencia de 2,4%. Presentándose con mayor frecuencia entre los 40 y los 49 años (4,9%). En nuestro país no

hay estudios de prevalencia, sin embargo, en nuestra Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, se estima en un 9,8% (3).

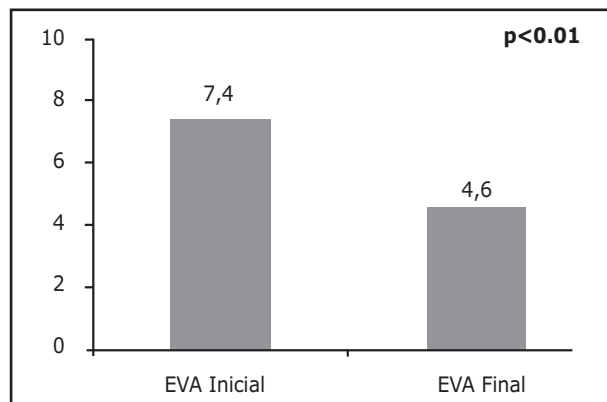
El tratamiento farmacológico de esta patología considera el uso múltiples esquemas, con resultados contradictorios entre los distintos autores. Se utilizan los antidepresivos tricíclicos, que logran disminuir el dolor y dan una mejor calidad de sueño al aumentar la etapa IV del sueño no rem (4-5). Los inhibidores de recaptación de la serotonina sólo tienen utilidad en casos de fibromialgia asociada a depresión, aunque los inhibidores duales tienen un mayor efecto en fibromialgia (6-7-8).

El uso de opioides asociado a paracetamol ha demostrado buenos resultados en el control del dolor crónico y en la calidad de vida de estos pacientes (9-10).

Los anticonvulsivantes, aunque con menos estudios, han tenido gran proyección en el tratamiento de esta patología; la gabapentina

(*) Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos
Hospital Clínico Universidad de Chile.

Figura 1. Valoración del dolor según puntaje en la Escala Visual Análoga (EVA).



ha presentado reducción de hasta el 38% del dolor a los 9 meses de uso (11-12) y la pregabalina ha logrado reducción del dolor, las alteraciones del sueño y la fatiga en forma significativa (11-12-13-14). No existen en nuestro medio publicaciones del uso de la asociación de opioides y gabapentoides para el manejo de la fibromialgia. Por lo que el objetivo del presente estudio es valorar la eficacia del uso de los opioides y gabapentoides, como asociación, en el manejo farmacológico de la fibromialgia.

Material y Método

Realizamos un estudio prospectivo descriptivo de 10 pacientes seleccionadas al azar, con diagnóstico de fibromialgia, en tratamiento multidisciplinario de nuestra unidad, durante el periodo mayo de 2007 a mayo de 2008.

La totalidad de las pacientes ingresaron a nuestra unidad derivadas desde un médico tratante especialista en enfermedades reumatológicas y/o traumatológicas, con diagnóstico de fibromialgia, con al menos 1 año de evolución y estudio completo negativo para alguna otra afección que pudiera ser similar al cuadro.

A las pacientes, al momento de ingresar a la unidad, se les realizó una entrevista por enfermería y una consulta por médico. Todas las pacientes fueron manejadas por un equipo multidisciplinario, considerando evaluación por psiquiatría, psicología y fisiología al menos.

Se evaluaron características demográficas, clínicas, tratamiento farmacológico con al menos 3 meses de tratamiento con opioides y gabapentoides, intensidad del dolor según puntaje en escala de evaluación análoga (EVA) y descanso nocturno. Se tabularon los datos en Microsoft Office Excel® 2007, para posterior análisis estadístico en Stata 11.0 con test student o k-wallis test, según corresponda, considerando un p-value significativo <0,05.

Resultados

Del total de pacientes estudiados, el 100% correspondió a pacientes de sexo femenino, con edad promedio $49,5 \pm 6,3$ (40-59) años, con síntomas tales como: 7 (70%) de las pacientes

Tabla 1. Tratamiento Farmacológico

Opioide	Nº (%)	Dosis Inicial mg/día	Dosis Final mg/día
Tramadol / Paracetamol	7 (70%)	$96,4 \pm 20$ / $789,3 \pm 173,7$	$123,3 \pm 18,3$ / $1067,9 \pm 158,6$
Tramadol liberación prolongada	2 (20%)	$150 \pm 70,7$	$250 \pm 70,7$
Oxicodona	1 (10%)	20	40
Gabapentoide			
Gabapentina	6 (60%)	$360 \pm 134,2$	840 ± 251
Pregabalina	4 (40%)	75	$168,8 \pm 94,4$

presentaron dolor en extremidades superiores, 7 (70%) dolor en extremidades inferiores, 6 (60%) lumbalgia y 5 (50%) cervicalgia. En relación a los síntomas psiquiátricos, en 4 (40%) pacientes se constató un trastorno de personalidad y en 3 (30%) un síndrome depresivo.

El tratamiento farmacológico se realizó con la asociación de opioides y gabapentoides, por al menos 3 meses (tabla 1), lográndose una disminución del 37,8% en el puntaje EVA luego del tratamiento ($7,4 \pm 2,3$ v/s $4,6 \pm 2,8$) $p < 0,01$, en un tiempo promedio de $305,5 \pm 251,6$ días (44-825) (figura 1). Antes de iniciar el tratamiento, el 100% de las pacientes refirió tener un mal control del sueño. Luego del tratamiento, un 60% refirió tener un buen control del sueño y 30% un regular control del sueño.

Se constataron como efectos adversos: náuseas en 1 (10%) paciente, relacionado al uso de opioide débil, a pesar del uso de premedicación con antieméticos, por lo que éste se suspendió y 4 (40%) pacientes con somnolencia con remisión espontánea entre los 3 y 5 primeros días de iniciado el tratamiento farmacológico.

Discusión

El manejo de la fibromialgia sin duda es complejo, ya que se utilizan múltiples estrategias terapéuticas, las que generalmente tienen escasos resultados (15).

La etiopatogenia de esta enfermedad es poco clara, pero se coincide actualmente que es una condición de origen cerebral y no del sistema nervioso periférico, en que hay niveles hasta 3 veces más elevados de sustancia P (16-17), lo que se relacionaría a niveles bajos de hormona de crecimiento y cortisol. Esto aumentaría los niveles de prolactina, lo que a su vez provocaría un déficit de serotonina, por una mala absorción de triptófano a nivel digestivo. Este déficit de serotonina sería el responsable de perpetuar el dolor, debido a que junto a la encefalina y la noradrenalina, son neurotransmisores inhibitorios a nivel del asta posterior de la médula espinal (18).

Otros estudios muestran que alteraciones al nivel del eje

hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, junto a desbalances en niveles de neurotransmisores como péptido de calcitonina, noradrenalina, dopamina, histamina y GABA, estarían implicados en esta patología, ya que tendrían un comportamiento fisiopatológicamente similar al "síndrome relacionado al estrés", donde los cuadros de dolor se manifestaban tras situaciones de estrés emocional o físico, que además empeoran el mismo cuadro basal (19-20).

Por lo tanto, acciones farmacológicas en diferentes estructuras que participan en la transmisión del dolor podrían disminuir la sintomatología en estos pacientes.

Si consideramos como objetivos terapéuticos el manejo del dolor y recuperar el sueño reparador; en nuestra serie, al asociar los opioides y los gabapentoides, logramos reducir significativamente en un 37,8% en el puntaje EVA y mejoramos el control del sueño en un 60%.

Esto podría deberse a que la mayoría de nuestra serie utilizó como opioide el tramadol, agonista opioide débil, que posee acciones serotoninérgicas y noradrenérgicas, útil en casos de fibromialgia con dolores moderados principalmente (21); aunque en la mayoría de nuestros casos lo utilizamos asociado a paracetamol (22), no encontramos diferencias entre los pacientes (datos no mostrados).

Asociado a este fármaco, utilizamos también gabapentoides como gabapentina y pregabalina. El primero incrementa la concentración y la velocidad de síntesis de GABA a nivel cerebral. Al ser un agonista del heterodímero GABA-B $\alpha 1\beta 2$, se encontraría acoplado a un subtipo de canal de potasio denominado Kir3,1/3,2, lo que provocaría una hiperpolarización nerviosa con una disminución de la transmisión del impulso nervioso (23-24). Otro mecanismo de acción sería el bloqueo de la activación de los receptores para el glutamato, especialmente NMDA (25-26), la reducción de la liberación de glutamato a nivel del asta posterior de la médula espinal (27) y la unión a la subunidad $\alpha 2\delta$ (28), presente en todos los canales de calcio, mecanismo por el cual bloquearía los canales de calcio presinápticos, lo que inhibiría la liberación de neurotransmisores en diversas áreas del SNC (29).

La pregabalina reduce la liberación de varios neurotransmisores, incluyendo glutamato, noradrenalina y sustancia P, posiblemente a través de la unión a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio voltaje-dependientes (30), resultando en un efecto analgésico, ansiolítico y anticonvulsivante (31-32).

Frecuentemente, los pacientes de fibromialgia son tratados con diferentes terapias farmacológicas y no farmacológicas con resultados reservados; en nuestro estudio logramos una mejoría significativa de la sintomatología de los pacientes, lo que creemos que se debe a la utilización de fármacos que actúan por diversos mecanismos a nivel central.

Por otro lado, cabe considerar que es necesario el manejo no sólo del aspecto médico de estos pacientes, sino también del psiquiátrico, psicológico y social, entre otros, para lograr adecuados resultados, por lo tanto, estos pacientes requieren del tratamiento de parte de un equipo multidisciplinario en manejo

del dolor. En nuestra serie, todos los pacientes fueron evaluados por los distintos especialistas de la unidad, en base a una guía de manejo clínico validada por todos sus integrantes (33), lo que creemos que también contribuyó a la mejoría de éstos pacientes. Aunque nuestro estudio tiene una baja cantidad de pacientes y es necesario proseguir con el protocolo, proponemos el manejo de los pacientes con diagnóstico de fibromialgia por unidades de dolor y la utilización de terapia farmacológica que considere la asociación de opioides y gabapentoides como tratamiento de primera elección.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Srta. Sandra Rojas por su colaboración administrativa en este estudio.

Juan Pablo Miranda

Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos
Hospital Clínico de la Universidad de Chile
Dirección: Santos Dumont 999
Teléfono: 978 8824
udolor@redclinica.cl

Referencias Bibliográficas

1. National Library of Medicine's medline and pre-medline database. Medline Plus. 2008.
2. J. Rivera, C. Alegre, F.J. Ballina, J. Carbonell, L. Carmona, B. Castel, A. Collado, J.J. Esteve, F.G. Martínez, J. Tornero, M.A. Vallejo y J. Vidal. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2006;2 Supl 1: S55-66
3. Jaque, J., Pacheco S, Miranda JP, Plaza Gerson, Muñoz Ana. Perfil Clínico y Epidemiológico de los pacientes atendidos en la Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Clínico Universidad de Chile. *El Dolor*;16;47-14-17. Junio 2007.
4. O' Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santero J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000;15:659-66.
5. Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics.* 2000;41:104-13
6. Rao SG. The neuropharmacology of centrally-acting analgesic medications in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:235-59.
7. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2974-84.
8. Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, Williams DA, Mease PJ, Malean SA, Clauw DJ. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2005 Oct;32(10):1975-85.
9. Burlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ.* 2006 May 23;174(11):1589-94
10. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med.* 2003 May;114(7):537-45.
11. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Jun;21(3):499-511. Review.
12. Carro A, Vila V, del Valle E. Tratamiento Gabapentina en pacientes con fibromialgia. *Rev Esp Reumatol* 2003; 30: 321
13. Acín MP, Escartín R. Gabapentin for the management of fibromyalgia. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 211-216
14. Susan A. Martin, Uma Sharma, and the Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the Treatment of Fibromyalgia Syndrome. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2005 April;52(4):1264-733351-62.
15. Abud-Mendoza C, Moreno Valdés R, Wade C, et al. Gabapentina: una herramienta útil en el tratamiento del dolor en pacientes con fibromialgia. *Rev Mex. Reumat* 2001; 16: 367-71.

16. Russell IJ. Neurohormonal aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin NA* 1989; 15: 149-68.
17. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1593-601.
18. Neeck G, et al. Neuromediator and hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome: results of chronic stress? *Baillieres Clin Rheumatol*, 1994; 8: 763-75.
19. Bagge E, et al. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998; 25: 1,145-8.
20. Neeck G. Pathogenic mechanisms of fibromyalgia. *Ageing Research Reviews* 2002; 243-55.
21. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000; 6: 250-7.
22. Bennet RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114: 537-45.
23. Ng GY, Bertrand S, Sullivan R, et al. g-Aminobutyric acid type B receptors with specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 144-52.
24. Baños JE, Malouf. Gabapentina: nuevos avances en torno a su mecanismo de acción. Abstracts del V Congreso de la Sociedad Española del Dolor. Salamanca 2002; 56-7.
25. Yonn MH, Yaksh TL. The effect of intrathecal gabapentin on pain behavior and hemodynamics on de formalin test in the rat. *Analg* 1999; 29: 434-9.
26. Carlton XM, Shou S. Attenuation of formalin-induced nociceptive behaviors following local peripheral injection of gabapentin. *Pain* 1998; 76:201-7.
27. Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y. Gabapentin effects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. *Pain* 2000; 85: 405-14.
28. Gee N, Brown J, Dissannayake V, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin, binds to the alpha 2 delta subunit of a calcium channel. *Biol Chem J* 1996; 271: 5768-76.
29. Sutton KG, Snutch P. Gabapentin: a novel analgesic targeting voltage-gated calcium channels. *Drug Develop Res* 2002; 54: 167-72.
30. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115:254-63.
31. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-38.
32. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs*. 2005; 65:111-8.
33. Jaque J, Miranda JP, Pérez de Arce E et al. Fibromialgia: Guía Clínica. *El dolor*. 47,16:35-38. Junio 2007.