

Gabapentina en el Tratamiento de la Fibromialgia

M. P. Acín (1) y R. Escartín (2)

Resumen

Objetivos: La fibromialgia es una de las causas más comunes de dolor musculoesquelético crónico localizado o generalizado, que se caracteriza por la presencia de puntos anatómicos dolorosos, rigidez matutina, fatiga fácil, trastornos del sueño y otros síntomas asociados.

Algunos autores lo relacionan con un procesamiento anormal del dolor a nivel central, considerando la fibromialgia como un dolor con componente neuropático. También se ha demostrado déficit en la secreción de serotonina y otras sustancias relacionadas con la regulación de los procesos dolorosos.

En este trabajo valoramos la eficacia de gabapentina en pacientes diagnosticados de fibromialgia.

Material y método: Estudiamos 24 pacientes, todas mujeres, edad media $42,54 \pm 13,08$ (33-60). El 50% (12) presentan cervicalgia y 50% (12) cervicalgia y lumbalgia como síntomas dolorosos principales. Estaban siendo tratadas con AINE 15 pacientes, tramadol 12, fentanilo TTS 2, ansiolíticos 9, antidepresivos 9, buprenorfina TDS 1, fisioterapia 14, inyección en puntos gatillo con anestésico local 13, iontoforesis 1. Estos tratamientos les habían proporcionado alguna mejoría, por lo que sin modificarlos se prescribe gabapentina como monoterapia anticonvulsivante. La intensidad del dolor se valora según EVA, test de Lattinen, actividad física y descanso nocturno, antes del inicio y a los 9 meses de tratamiento con gabapentina. Registramos dosis diaria inicial y final, valoración analgésica pre y postratamiento y efectos secundarios durante este período. Se realiza estudio estadístico descriptivo con el programa Statview SE Graphics. **Resultados:** Los resultados se basan en la valoración de EVA: EVA media inicial $5,2 \pm 1,5$ (R 3-8) y EVA media final $3,2 \pm 1,3$ (R 2-7). Ocho pacientes (33,33%) relatan una mejora en actividad física y 10 (41,6%) en la calidad del sueño. El 37,5% (9) de las pacientes obtiene un control del dolor bueno, el 41,6% (10) regular, el 16,6% (4) malo y el 4,16% (1) se suspende el tratamiento por efectos secundarios. La dosis diaria media inicial de gabapentina es de 300 mg.día⁻¹ y la final $762,5 \pm 409,46$ mg.día⁻¹. El tiempo medio de tratamiento es de $9,04 \pm 6,7$ meses. Los efectos secundarios aparecen en 9 pacientes (37,5%), que presentan mareo 6 (25%), inestabilidad 2 (8,33%) y 1 hay que suspenderlo por excesiva somnolencia. En el momento de finalizar el estudio siguen en tratamiento 23 pacientes, 4 de ellas con dosis bajas (300 mg/día) por manifestar efectos secundarios. **Conclusiones:** Frecuentemente, los pacientes de fibromialgia son tratados con diferentes terapias y con resultados modestos, y aunque en nuestra serie hay casos con un control analgésico bueno a baja dosificación, serán necesarios nuevos estudios comparativos que nos aporten más datos para valorar mejor dichos resultados. © 2005 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L. **Palabras clave:** Dolor Crónico. Fibromialgia. Fármacos anticonvulsivantes. Gabapentina.

Palabras clave: Dolor Crónico. Fibromialgia. Fármacos anticonvulsivantes. Gabapentina

Summary

Objectives: Fibromyalgia is one of the most common causes of local or widespread chronic musculoskeletal pain that is characterized by the presence of painful anatomical points, morning rigidity, easy fatigue, sleep disorders and other related symptoms.

Some authors claim that fibromyalgia is due to an abnormal processing of pain at the central nervous system and has a neuropathic component. A deficit in the release of serotonin and other substances involved in the regulation of nociceptive processes has also been shown.

In this study we determined the effectiveness of gabapentin in patients diagnosed of fibromyalgia.

Material and method: We studied 24 patients, all of them women with a mean age of 42.54 ± 13.08 (33-60). Fifty per cent (12) had cervical pain and 50% (12), cervical and lumbar pain as the main painful symptoms. Fifteen patients were being treated with NSAIDs, 12 with tramadol, 2 with fentanyl TTS, 9 with sedatives, 9 with antidepressants, 1 with buprenorphin TDS, 14 with physiotherapy, 13 with injection of local anesthetic at the trigger points and 1 with iontophoresis. These therapies had somewhat improved their condition, so they were maintained unchanged and gabapentin was added as anticonvulsant monotherapy. Pain severity was assessed through VAS, Lattinen's test, physical activity and night rest, before the start and after 9 months of treatment with gabapentin. Initial and final daily doses, analgesic assessment before and after treatment and side effects during this period were recorded. A descriptive statistical study was conducted using the Statview SE Graphics software.

Results: Results are based on VAS scores: the initial mean VAS score was 5.2 ± 1.5 (R 3-8) and the final mean VAS score was 3.2 ± 1.3 (R 2-7). Eight patients (33.33%) reported improved physical activity and 10 (41.6%), improved quality of sleep. Pain relief was satisfactory in 37.5% (9) of patients, moderate in 41.6% (10) and poor in 16.6% (4). Treatment had to be discontinued due to side effects in 4.16% (1). Initial daily mean dose of gabapentin was 300 mg.day⁻¹ and final daily mean dose, 762.5 ± 409.46 mg.day⁻¹. The average length of treatment was 9.04 ± 6.7 months.

Side effects appeared in 9 patients (37.5%), with dizziness in 6 (25%), lack of stability in 2 (8.33%) and discontinuation of treatment due to excessive somnolence in 1. At the end of the study, 23 patients were still being treated, 4 of them with low doses (300 mg/day) due to side effects.

Conclusions:

Patients with fibromyalgia are frequently managed with different therapies and poor results. Although our series included cases in which satisfactory analgesic control was achieved with low doses, further comparative studies are required in order to obtain additional data to better assess these results. © 2005 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S. L.

Key words: Chronic pain. Fibromyalgia. Anticonvulsant drugs. Gabapentin.

* Acín MP, Escartín R. Gabapentin for the management of fibromyalgia. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 211-216.

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia se considera un proceso reumático crónico no inflamatorio ni degenerativo, que afecta a los tejidos blandos, especialmente al compartimento muscular. En las últimas décadas ha adquirido mucha importancia por el aumento de pacientes diagnosticados (1) ya que, junto a la osteoartritis y la artritis reumatoide, es la patología más frecuente dentro de la reumatología (2,3). Es un síndrome en el que se observa dolor musculoesquelético crónico localizado o generalizado, que se caracteriza por la presencia de puntos anatómicos dolorosos, rigidez matutina, fatiga, trastornos del sueño y otros síntomas asociados como son: cefalea de tensión, ansiedad, depresión, colon irritable, cistitis de repetición, síndrome premenstrual, fenómeno de Raynaud y parestesias (sobre todo en manos y dedos). Esta enfermedad afecta en el 80-90% de los casos al sexo femenino, siendo la edad habitual de aparición entre los 30 y 55 años. Su prevalencia es de un 2-4% y su remisión es realmente rara (4). Todas las pruebas reumáticas, analíticas y radiológicas resultan negativas. La etiopatogenia es desconocida por lo que hay diferentes hipótesis: déficit en la secreción de serotonina, dopamina, norepinefrina y endorfinas, todas ellas sustancias relacionadas con la regulación de los procesos dolorosos. Se han encontrado niveles de triptofano más bajos en pacientes con fibromialgia que en pacientes controles. Hay implicación en la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Se han confirmado desórdenes del sistema nervioso autónomo. En mujeres con esta patología se han descubierto deficiencias en dehidroepiandrosterona y testosterona y los niveles séricos de hormona del crecimiento basal estaban por debajo de lo normal. Existen alteraciones del ritmo del sueño "alfa-delta" y alteraciones psicológicas, de hecho, una gran mayoría de estos enfermos presentan signos de ansiedad y depresión (algo normal en pacientes con problemas de dolor crónico) (5). Recientemente se habla de un procesamiento anormal del dolor a nivel central, considerando el dolor de la fibromialgia como un dolor neuropático.

Los síntomas son: dolor generalizado que aumenta con la presión de los puntos gatillo, se trata de un dolor crónico, errante, insidioso, intenso e invalidante a veces. Las localizaciones más frecuentes son las regiones lumbar, cervical, interescapular y hombros. Estos dolores empeoran con el frío, los cambios de estaciones, el estrés y la actividad física. Suelen mejorar con el descanso laboral, el calor y los estiramientos.

La mayoría de los pacientes presentan fatiga fácil, cansancio crónico, rigidez matutina, dolor muscular al mínimo esfuerzo y mala calidad del sueño (poco reparador).

Las alteraciones musculares, desde el punto de vista sintomatológico, resultan evidentes; sin embargo, las biopsias musculares sólo muestran hallazgos inespecíficos. Teniendo en cuenta que la fibromialgia tiene un componente

de dolor neuropático, se cree justificado utilizar la gabapentina (Gp) en el tratamiento de esta dolencia, ya que esta aumenta el umbral del dolor y estimula la neurotransmisión de la serotonina mejorando el estado de ánimo y la calidad de vida de estos pacientes (6). La Gp es un aminoácido con peso molecular de 171,24. Se describe como 1-(aminometil) ciclohexanoacético, su fórmula empírica es $C_9H_{17}NO_2$, es soluble en agua y soluciones básicas y ácidas. Es un análogo estructural del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-amino butírico (GABA) que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Existen similitudes entre las vías patogénicas de la epilepsia y del dolor neuropático, ya que ambos procesos se caracterizan por una hiperexcitabilidad de la actividad neuronal relacionada con una alteración patológica de las membranas. De hecho, los fármacos antiepilépticos se están utilizando con éxito en el tratamiento del dolor neuropático, ya que poseen la capacidad de disminuir la hiperexcitabilidad neuronal mediante su acción sobre los neurotransmisores y los canales iónicos.

Tras la administración oral de Gp, se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas en 2-3 horas. La biodisponibilidad absoluta es de un 60%. No se metaboliza en el hígado y su eliminación es renal.

Es un fármaco con pocos efectos secundarios, bien tolerado y no interfiere con el metabolismo de otros antiepilépticos administrados habitualmente, ya que no se une a proteínas plasmáticas de forma significativa y no induce o inhibe las enzimas hepáticas.

En este estudio queremos valorar la eficacia de Gp en el tratamiento del dolor de la fibromialgia y examinar la tolerabilidad mediante la incidencia de efectos secundarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 24 pacientes, todas mujeres. Edad media $42,54 \pm 13,08$ (R 33-60). Doce pacientes (50%) presentan cervicalgia y 12 (50%) cervicalgia y lumbalgia como síntomas dolorosos principales. Estaban siendo tratadas con: AINE 15 pacientes, tramadol 12, fentanilo transdérmico 2, ansiolíticos 9, antidepresivos 9, buprenorfina transdérmica 1, fisioterapia 14, inyección en puntos gatillo con anestésico local 13 e iontoforesis 1. Estos tratamientos les habían proporcionado alguna mejoría, por lo que sin modificarlos se prescribe gabapentina como monoterapia anticonvulsivante. Medimos la intensidad del dolor según EVA, test de Lattinen, actividad física y descanso nocturno antes del inicio y a los 9 meses de tratamiento con gabapentina.

Registramos la dosis diaria inicial y final de Gp, valoración analgésica pre y postratamiento y la aparición de efectos secundarios a lo largo de este periodo.

Se realiza estudio estadístico descriptivo y análisis t-test con el programa Statview SE Graphics.

RESULTADOS

Los resultados se basan en la valoración de EVA: EVA media inicial $5,2 \pm 1,5$ (R 3-8) y EVA media final $3,2 \pm 1,3$ (R 2-7) (Fig. 1) analizados con significación estadística (t-test $p < 0,001$).

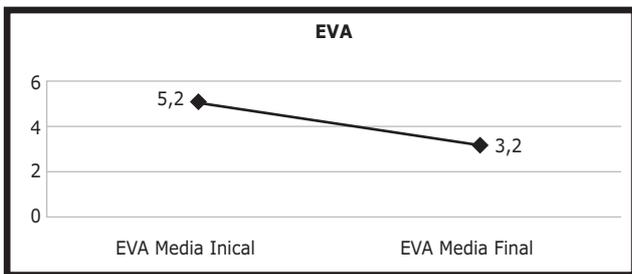


Fig. 1: Valoración del dolor medio según EVA

Valoración del dolor medido según EVA.

Valores expresados en porcentaje. 8 pacientes (33,33%) relatan una mejora en actividad física y 10 (41,6%) en la calidad del sueño. El 37,5% (7) de las pacientes obtiene un control del dolor bueno, el 41,6% (10) regular, el 16,6% (4) malo y el 4,16% (1) se suspende el tratamiento por efectos secundarios (Fig. 2).

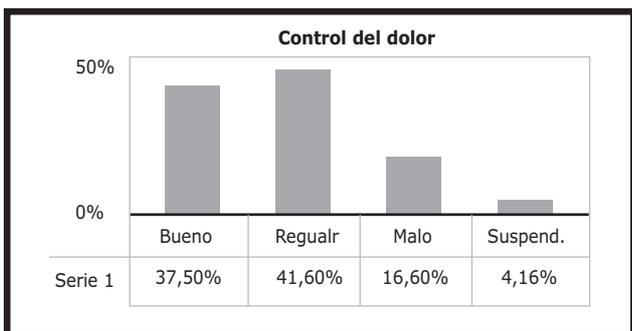


Fig. 2.- Resultado analgésico. Porcentaje de pacientes según su respuesta analgésica

La dosis diaria media inicial de Gp fue de 300 mg.día^{-1} y la final de $762,5 \pm 409,46 \text{ mg.día}^{-1}$. El tiempo medio de tratamiento fue de $9,04 \pm 6,7$ meses. Los efectos secundarios aparecieron en 9 pacientes (37,5%), que presentaron: mareo 6 (25%), inestabilidad 2 (8,33%) y somnolencia 1 (2,66%) (Fig.3).

En el momento de finalizar el estudio continúan en tratamiento 23 pacientes, 4 de ellas, con dosis bajas (300 mg.día^{-1}).

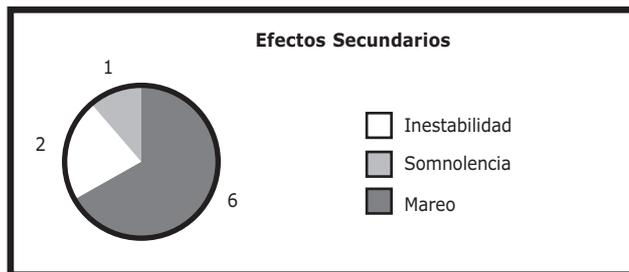


Fig. 3.- Aparición de efectos secundarios. Valores absolutos

DISCUSIÓN

La fibromialgia es un síndrome en el que se observa un estado doloroso crónico generalizado no articular, en el que la afectación muscular es predominante y donde hay una sensibilidad extrema en múltiples puntos predefinidos, sin que haya alteraciones orgánicas demostrables (8).

La dificultad en el manejo del dolor en pacientes con fibromialgia ha llevado al personal médico a experimentar un sinnúmero de opciones terapéuticas y, a pesar de la magnitud y diversidad del arsenal disponible, en muchas ocasiones, los resultados de éxito son escasos (9).

Al tratar el dolor neuropático de la fibromialgia debemos tener en cuenta (7):

- 1.- Tratar o prevenir los factores que perpetúan el dolor.
- 2.- Lograr analgesia completa o alivio parcial del dolor.
- 3.- Desarrollar habilidades para hacer frente al dolor o modificar la percepción de éstas (terapias cognitivo-conductuales, etc.), así como tratar las alteraciones psicológicas que pueden aparecer como ansiedad y/o depresión.
- 4.- Control de los factores estresantes del entorno del paciente, tanto familiar como laboral, que pueden aumentar el dolor.
- 5.- Hacer un tratamiento escalonado pero agresivo desde el principio, para evitar la centralización del dolor, debida a la neuroplasticidad medular y supramedular.
- 6.- Tratamiento físico y rehabilitador según la clínica. Debe evitarse el frío, la humedad, la sobrecarga y el estrés.

En este estudio hemos utilizado Gp como una alternativa útil en el tratamiento del dolor de la fibromialgia basados en la evidencia de que actúa sobre la estabilidad de las membranas celulares, por lo que puede estar indicado y con resultados aceptables en este tipo de pacientes incluso a dosis bajas.

También nos ha ayudado comprobar que cada vez tenemos más datos sobre el mecanismo de acción de Gp:

- 1.- Incrementa la concentración y la velocidad de síntesis de GABA a nivel cerebral. Estudios recientes (10) han descrito que la Gp es un agonista del heterodímero GABAB gbl α -gbl β 2 que se encuentra acoplado a

un subtipo de canal de potasio denominado Kir 3,1/3,2. La consecuencia de esta acción de la Gp sería una hiperpolarización nerviosa con una disminución de la actividad bioeléctrica (11). Otro estudio realizado en voluntarios sanos ha demostrado que la Gp aumenta de forma aguda y crónica el contenido cerebral de GABA (12), probablemente mediante la liberación no vesicular de este neurotransmisor.

- 2.- Parece que la Gp actúa impidiendo la activación de los receptores para el glutamato, especialmente el NMDA. También se ha demostrado que Gp actúa farmacológicamente en el lugar de unión de la glicina, ya que sus efectos son antagonizados por la administración de D-serina (un agonista del lugar de fijación de la glicina) (13,14). Además, estudios electrofisiológicos han mostrado que Gp puede reducir incluso la liberación de glutamato en el asta posterior de la médula espinal (15). Otros autores han sugerido (16) que la Gp ejerce su acción sobre los receptores NMDA de una manera selectiva y dependiente; y sobre la activación de los receptores NMDA, cuando las células presentan un alto contenido de proteínas C (PKC). La concentración intracelular de PKC aumenta en respuesta a la activación mantenida de los receptores NMDA (esto es lo que suele suceder tras la lesión nerviosa con manifestaciones clínicas de hiperalgesia y alodinia).
- 3.- Quizás el mecanismo de acción más peculiar de Gp es la unión a la subunidad $\alpha 2\delta$ (17), presente en todos los canales de calcio, al fijarse a esta subunidad, la Gp bloquea la entrada de calcio a través de los canales de calcio presinápticos, especialmente los P y Q, pero también los L (18-20). De esta manera, se inhibiría la liberación de neurotransmisores en diversas áreas del SNC (21). Gp actuaría más eficazmente cuando existe una actividad nerviosa excesiva, como sucedería en la epilepsia y en el dolor neuropático.

En resumen: Gp ejerce acciones farmacológicas en diferentes estructuras que participan en la transmisión del dolor. La valoración y el abordaje de la fibromialgia deben ser multidisciplinarios: reumatología, anestesia a través de las unidades de dolor, psicología, terapia ocupacional, fisioterapia y otros.

El tratamiento debe ir orientado a: tratar el dolor, inducir el descanso nocturno, reducir la fatiga y remontar el estado de ánimo. Además, esto debe acompañarse de ejercicio físico de manera progresiva, terapia cognitiva y conductual, aprendizaje de técnicas de relajación, de control emocional y del dolor.

Frecuentemente, los pacientes de fibromialgia son tratados con diferentes terapias y con resultados modestos; en nuestro estudio hubo varios casos con un control analgésico bueno (37,5%) a baja dosificación (dosis media de Gp

762,5 mg.día⁻¹), por lo que consideramos que serán necesarios nuevos estudios comparativos que nos aporten más datos para valorar mejor dichos resultados.

Correspondencia

M^a Pilar Acín Lázaro
Paseo Pamplona, 9, 8^o B 50004 Zaragoza
e-mail: mpacinalazaro@yahoo.es

Bibliografía

- Rodríguez de la Serna A. La fibromialgia (reumatismo muscular). En: Aliaga, Baños, Barutell, eds. Tratamiento del dolor teoría y práctica. Barcelona: 2002. p. 258-62.
- Claw DJ. Fibromyalgia. In: Ruddy, Harris, Sledge, Budd, Sergeant, eds. Kelly's Text book of Rheumatology. Saunders ed. 2001 p. 417-27.
- Lawrence RC, Helmick CG, Arnet FC, et al. Estimates of prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum 1998; 41: 778-99.
- Forseth K, Gran JT. Management of fibromialgia. Therapy in practice drugs 2002; 62: 578.
- Egocheaga J, del Valle M. Tratamiento con farmacología antihomotóxica de los síntomas asociados a fibromialgia. Rev Soc Esp Dolor 2004; 11: 4-8.
- Carro A, Vila V, del Valle E. Tratamiento Gabapentina en pacientes con fibromialgia. Rev Esp Reumatol 2003; 30: 321.
- Reig E, del Saz de la Torre JM. Dolor neuropático. Barcelona: Editores Médicos, SA (EDIMSA), 2003. p. 41-7.
- Rodríguez Hernández JL. Dolor osteomuscular y reumatológico. Rev Soc Esp Dolor 2004; 11: 94102.
- 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.
- Ng GY, Bertrand S, Sullivan R, et al. γ -Amino-butyric acid type B receptors with specific hetero-dimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action. Mol Pharmacol 2001; 59: 144-52.
- 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.
- Kuzniecky R, Ho S, Pan J, et al. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine and gabapentin in healthy adults. Neurology 2002; 58: 368-72.
- 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.
- Carlton XM, Shou S. Attenuation of formalin-induced nociceptive behaviors following local peripheral injection of gabapentin. Pain 1998; 76: 201-7.
- Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y. Gabapentin 19. Sutton KG, Martin DJ, Pinnock RD, et al. Gabapentin effects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. Pain 2000; 85: 405-14.
- Gu Y, Huang L. Gabapentin actions on N-methyl-D aspartate receptor channels are protein Kinase C-dependent. Pain 2001; 93: 85-92.
- 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.
- Fink K, Dooley DJ, Meder WP, et al. Inhibition of neuronal Ca^{2+} influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. Neuropharmacology 2002; 42: 229-36.
- Sutton KG, Martin DJ, Pinnock RD, et al. Gabapentin inhibits high-threshold calcium channel currents in cultured rat dorsal root ganglion neurons. Br J Pharmacol 2002; 135: 257-65.
- Stefani A, Spadoni F, Giacomini P, et al. The effects of gabapentin on different ligand and voltage-gated currents in isolated cortical neurons. Epilepsy Res 2001; 43: 239-48.
- Sutton KG, Snutch P. Gabapentin: a novel analgesic targeting voltage-gated calcium channels. Drug Develop Res 2002; 54: 167-72.