

Una revisión de la eficacia y seguridad de la gabapentina en el dolor neuropático

J. MALOUF¹, S. ABANADES², J.E. BAÑOS¹

RESUMEN

La gabapentina es un análogo estructural del GABA y constituye el primer representante de una nueva familia de antiepilépticos, los gabapentinoides, que han mostrado una notable eficacia analgésica en el tratamiento del dolor neuropático. La gabapentina tiene un mecanismo de acción complejo. Por un lado, actúa uniéndose a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio, con lo que disminuye la liberación de los neurotransmisores implicados en la transmisión nociceptiva. Por otro lado, puede bloquear diversos tipos de receptores, como los glutamatérgicos, que pueden participar también en la respuesta nociceptiva. Desde el punto de vista clínico, la gabapentina ha demostrado su eficacia en diversas situaciones clínicas asociadas a dolor neuropático, como la neuralgia posherpética, la neuralgia del trigémino y la neuropatía diabética, entre otras. Sus propiedades farmacocinéticas permiten un régimen posológico por vía oral con varias administraciones diarias. Su administración continuada no se acompaña de efectos indeseables graves y sólo una minoría de pacientes se ve obligada a suprimir el tratamiento. En conclusión, la gabapentina es una opción eficaz y segura en el tratamiento del dolor neuropático aunque, como ocurre con otros fármacos empleados en esta indicación, una fracción de los pacientes tratados presenta dolor refractario al tratamiento.

Palabras clave: Gabapentina. Dolor neuropático. Farmacología clínica.

SUMMARY

Gabapentin is a structural analog of GABA and also the first member of a new family of anticonvulsant drugs, the gabapentinoids, which have shown a clinically relevant analgesic efficacy in the treatment of neuropathic pain. Gabapentin has a complex mechanism of action that implies $\alpha_2\delta$ calcium channel subunit binding, as well as the antagonism of several neurotransmitter receptors, such as glutamate receptors. Gabapentin has shown its clinical efficacy in different clinical conditions associated to neuropathic pain, such as postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, and diabetic neuropathy. Its pharmacokinetic profile allows its oral administration. Chronic administration lacks of severe side effects, and only a few of patients discontinues treatment due to adverse effects. In conclusion, gabapentin is an effective and safe option in the treatment of neuropathic pain, even though a fraction of patients is still unrelieved by gabapentin administration.

Keywords: Gabapentin. Neuropathic pain. Clinical pharmacology.

¹Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud
Universitat Pompeu Fabra

²Departamento de Farmacología
Institut Municipal d'Investigació Mèdica
Barcelona

Dirección para correspondencia:

Josep E. Baños
Departament de Ciències Experimentals i de la Salut.
Universitat Pompeu Fabra
Dr. Aiguader, 80
08003 Barcelona
e-mail: jbanos@imim.es

La gabapentina es un fármaco antiepiléptico de nueva generación relacionado estructuralmente con el ácido γ -aminobutírico (GABA). A diferencia del GABA, atraviesa la barrera hematoencefálica debido a su estructura de ciclohexano que le confiere propiedades liposolubles. Inicialmente aprobado para el tratamiento de las crisis convulsivas parciales, ha pasado a ser una herramienta útil en otras situaciones clínicas, en especial en diversos tipos de dolor de tipo neuropático. En la presente revisión, se analizarán las principales características de la farmacología clínica de la gabapentina y se hará especial mención a su eficacia clínica como analgésico, así como a los nuevos conocimientos sobre su mecanismo de acción.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA GENERAL DE LA GABAPENTINA

Propiedades farmacocinéticas

La administración oral de la gabapentina se sigue de una buena absorción mediante la combinación de difusión simple y facilitada. La difusión facilitada se produce mediante la unión a un receptor relacionado con el transportador de L-aminoácidos¹. Este mecanismo de transporte es saturable y, por tanto, su biodisponibilidad no será proporcional a la dosis administrada. Así, tras una dosis de 300 mg, la biodisponibilidad será aproximadamente del 60%, mientras que al doblar la dosis (600 mg) será del 40%². En estado de equilibrio con dosis de 1.600 mg, tres veces al día, la biodisponibilidad se reduce aproximadamente al 35%. Aunque existe una gran variabilidad interindividual, recientemente se ha demostrado que no existen diferencias importantes intraindividualmente³, por lo que la monitorización terapéutica podría estar indicada en casos seleccionados. Tras la administración de una cápsula de 300 mg, se conseguirá una concentración plasmática máxima ($C_{\max}$) de 2,7 mg.l⁻¹; sin embargo, al triplicar la dosis administrada, la $C_{\max}$ no se triplicará debido al mecanismo saturable de absorción. Éste es un hecho beneficioso en caso de intoxicación, pues grandes aumentos de dosis no se traducirán en concentraciones plasmáticas directamente proporcionales. Recientemente, se ha demostrado que la gabapentina es bien absorbida a dosis más altas de las habituales y que sus concentraciones plasmáticas no fluctúan de forma importante entre los diferentes intervalos de dosis⁴. Este hecho posibilitaría su administración en sólo dos tomas diarias.

Una vez en el plasma, la gabapentina se distribuye prácticamente a todos los tejidos con un volumen de distribución de 0,6-0,8 l/kg. Presenta una concentración en líquido cefalorraquídeo (LCR) equivalente al 20% de la concentración plasmática, alcanzando un 80% en parénquima cerebral, posiblemente por el receptor para L-aminoácidos presente también en las neuronas. Se encuentra en la saliva en concentraciones $\approx$ 10%⁴. No experimenta metabolismo hepático y circula libre en el plasma sin unión a proteínas plasmáticas, por lo que no presenta interacciones con otros fármacos, en especial con el resto de fármacos antiepilépticos. Por tanto, se elimina inalterado en la orina con una cinética de eliminación de orden uno con una buena correlación entre la depuración de creatinina y su eliminación. En la insuficiencia renal, su eliminación se reducirá de forma proporcional y será necesario un ajuste de la dosis⁵. No presenta interacciones con los alimentos, aunque una dieta hiperproteica parece incrementar su absorción⁶.

Reacciones adversas

La gabapentina presenta un buen perfil de seguridad con escasas reacciones adversas de gravedad. En una revisión de los ensayos clínicos realizados hasta el año 1994⁷, los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia (20%), mareo (18%), ataxia (13%) y astenia (11%). En un total de 1.748 pacientes tratados con gabapentina, existió una tasa de abandonos debido a efectos adversos del 7 frente al 3% de abandonos en 485 pacientes en tratamiento con placebo. En el tratamiento del dolor neuropático se realizó un ensayo clínico con 153 pacientes con tres dosis distintas hasta alcanzar un máximo de 2.400 mg/día⁸. Los efectos adversos más frecuentes fueron mareo (24%), somnolencia (14%) y cefalea (9%). En este estudio, uno de los pacientes sufrió una fractura de muñeca accidental asociada a la somnolencia producida por el fármaco. Dada la relativa frecuencia de este efecto indeseable, y a falta de reacciones adversas más graves, debe advertirse a los pacientes de su aparición a fin de prevenir lesiones que pudieran producirse por una reducción del estado de alerta. Por otra parte, en un gran ensayo clínico donde se empleó la gabapentina como coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales refractarias junto a otros antiepilépticos⁹, el perfil de seguridad fue muy similar. De nuevo, la somnolencia (15%), el mareo (10,9%) y la astenia (6%) fueron los efectos adversos más frecuentes. Mucho más raros son la colestasis¹⁰, el síndrome de Stevens-Johnson¹¹ e incluso la anorgasmia^{12,13}.

Como consecuencia de sus propiedades farmacocinéticas, expuestas en la sección anterior, la gabapentina es un fármaco con un gran margen de seguridad en caso de intoxicación. Se han descrito varios casos de sobredosis sin gran toxicidad asociada. Fisher, et al.¹⁴ describieron un caso de ingesta masiva de gabapentina (48,9 g) que provocó únicamente mareo y letargia, seguido de recuperación total. Al ser un fármaco que tiene un 80% de eliminación renal, la hemodiálisis puede estar indicada en caso de intoxicación.

En pediatría, existe experiencia en el tratamiento de las crisis parciales con un perfil de reacciones adversas similar a los adultos, al que se suman cambios en el comportamiento en alrededor del 8% de los niños tratados para esta indicación¹⁵. Las evidencias de su uso en el dolor neuropático pediátrico son anecdóticas¹⁶ y, por tanto, se requieren estudios específicos en esta población. Tampoco existen ensayos clínicos en mujeres embarazadas, por lo que debe restringirse su uso durante el embarazo. El hecho de que se excrete en la leche materna desaconseja su uso durante la lactancia.

ENSAYOS CLÍNICOS CON GABAPENTINA EN EL DOLOR NEUROPÁTICO

Varios ensayos clínicos aleatorizados han establecido la eficacia de la gabapentina en diversos tipos de dolor neuropático, como la neuropatía diabética o la neuralgia posherpética^{17,18}.

Backonja, et al.¹⁷ han descrito el efecto analgésico de la gabapentina en la neuropatía diabética en un ensayo clínico multicéntrico a doble ciego, comparado con placebo y de grupos paralelos. En el estudio, se incluyó 185 pacientes con antecedentes de dolor por neuropatía diabética de 1 a 5 años de evolución. Ochenta y cuatro pacientes fueron aleatorizados al grupo de tratamiento con gabapentina y 81 al grupo control. La dosis de gabapentina utilizada fue de 3.500 mg diarios. La gabapentina fue bien tolerada por el 67% de los pacientes que la recibieron. Utilizando una escala tipo Likert de dolor de 11 puntos, el grupo con tratamiento presentó una diferencia estadísticamente significativa en la disminución del dolor (de 6,4 a 3,9). En el grupo placebo, la reducción fue menor (de 6,5 a 5,1). El NNT (*number-needed-to-treat*, número de pacientes que debe ser tratado para lograr que al menos un paciente logre un alivio del dolor de un 50%) para la analgesia con gabapentina fue de 3,8 según este ensayo^{17,19}.

Morello, et al.²⁰ llevaron a cabo un estudio aleatorizado y doble ciego cruzado, en el cual se comparó la eficacia de la gabapentina con la de la amitriptilina en la neuropatía diabética periférica, y concluyeron que ambos medicamentos eran igualmente eficaces. En otro estudio similar de diseño abierto de 12 semanas de duración, se aleatorizó 25 pacientes, 13 en el grupo de gabapentina y 12 en el de amitriptilina²¹. La gabapentina redujo significativamente los niveles de dolor y de parestias en comparación con la amitriptilina. Los efectos adversos también fueron menores en el grupo de gabapentina. Esta discordancia de resultados entre los diferentes ensayos clínicos existentes que comparan la eficacia de la gabapentina con la de la amitriptilina exige más ensayos clínicos con un mayor número de pacientes para poder establecer claramente las diferencias entre tratamientos.

Varios ensayos han demostrado la eficacia de la gabapentina en el tratamiento de la neuralgia posherpética. Tal es el caso del ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, de diseño paralelo, con duración de 8 semanas, que incluyó 229 pacientes con neuralgia posherpética, en el que Rowbotham, et al.²² demostraron la eficacia de la gabapentina en el tratamiento de los pacientes con neuralgia posherpética. Los pacientes recibieron gabapentina hasta un máximo de 3.600 mg diarios. El ensayo demostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de los niveles de dolor usando una escala tipo Likert de 11 puntos. La valoración del dolor disminuyó de 6,3 a 4,2 en el grupo de gabapentina y de 6,5 a 6,0 en el grupo control con placebo. El NNT fue de 3,2 en este ensayo.

En un ensayo a doble ciego, aleatorizado, comparado con placebo, de 7 semanas de duración, se evaluó la eficacia de la gabapentina a dosis de 1.800 a 2.400 mg diarios en 334 pacientes con neuralgia posherpética²³. En el estudio, se midió la intensidad diaria del dolor, la interferencia del sueño, la puntuación del *Short Form McGill Pain Questionnaire*, las valoraciones del *Clinician and Patient Global Impresión of Change* y la versión corta del cuestionario de calidad de vida SF-36. Después de la primera semana, ya se podía observar una importante disminución en las puntuaciones, tanto de dolor como del resto de variables en el estudio. Al final del estudio, se describió una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de tratamiento y el grupo control. Las puntuaciones de dolor disminuyeron más del 50%, al igual que en las puntuaciones de los diferentes cuestionarios. Los efectos indeseables más frecuentes fueron mareos y somnolencia.

La mayoría de ensayos clínicos con la gabapentina se ha realizado en el tratamiento de la neuralgia posherpética o de la neuropatía diabética, aunque existen algunos otros síndromes neuropáticos dolorosos en los que también se ha estudiado la eficacia de la gabapentina. Caraceni, et al.²⁴ han demostrado que la gabapentina era eficaz en el tratamiento antiálgico de 22 pacientes con cáncer cuando se empleaba como medicamento coadyuvante. Una o dos semanas después de iniciar el tratamiento coadyuvante con gabapentina, las puntuaciones globales de dolor, así como el dolor quemante, el lancinante y la alodinia, se habían reducido significativamente. Fassoulaki, et al.²⁵ han estudiado la asociación de la gabapentina con mexiletina en el dolor agudo y crónico asociado a la cirugía de mama en 75 pacientes. Se trató de un estudio aleatorizado, comparado con placebo con una duración de 10 días de tratamiento con gabapentina y mexiletina a dosis de 1.200 y 600 mg, respectivamente. La anestesia fue estandarizada y la analgesia postoperatoria se realizó con paracetamol y codeína. La gabapentina redujo el consumo de codeína y paracetamol a la mitad hacia el décimo día. El dolor al movimiento y en reposo se redujo desde el tercer día de tratamiento. Tres meses después, se evaluó la incidencia de dolor crónico encontrando que ninguno de los tratamientos modificaba la aparición de dolor crónico posquirúrgico.

En un estudio abierto, con una duración de 6 meses, que estudió el uso de la gabapentina en la neuralgia del trigémino, se utilizó una muestra de 13 pacientes, de los cuales 7 estaban previamente en un régimen analgésico con carbamazepina a dosis de 400 a 800 mg diarios, sin conseguir una analgesia adecuada. A todos los pacientes se les inició una pauta de 600 a 2.000 mg de gabapentina diaria, obteniéndose un 83% de alivio en los pacientes que no tomaban carbamazepina con anterioridad y un 57% en los que sí la tomaban²⁶. Al igual que este ensayo clínico, algunos casos clínicos aislados también muestran que la gabapentina es eficaz en esta indicación^{27,28}.

La esclerosis múltiple es una situación clínica que cursa con varios tipos de dolor agudo y crónico como el neuropático facial, retro-orbital por neuritis óptica, dolores de espalda y dolores disestésicos de las extremidades, entre otros. Estos dolores son frecuentemente el problema más difícil de tratar en estos pacientes. Un síndrome doloroso de este tipo puede estar presente en un 50-60% de pacientes con esclerosis múltiple²⁹. Algunos estudios en pacientes con neuralgia del trigémino asociada a esclerosis

múltiple han logrado demostrar que es eficaz inclusive en aquellos pacientes en los que el tratamiento con antiepilépticos convencionales no ha tenido éxito o éstos han tenido que ser suspendidos por su alto índice de efectos indeseables^{26,27}.

Cutter, et al.³⁰ realizaron un estudio prospectivo, doble ciego, cruzado y comparado con placebo, con 21 pacientes con esclerosis múltiple, utilizando 6 días una dosis de 900 mg de gabapentina o placebo tres veces al día, con un período de lavado de 14 días. Se demostró una reducción de la espasticidad en comparación con el grupo placebo, sin efectos indeseables importantes. De igual manera, en un estudio abierto, Houtchens, et al.³¹ evaluaron su eficacia en 25 pacientes afectados de esclerosis múltiple y dolor resistente a terapias convencionales. Utilizando dosis de 300 a 2.400 mg diarios encontraron que el 31% de los pacientes refirió un alivio excelente del dolor y el 36% un alivio moderado.

La gabapentina también ha sido eficaz en el tratamiento de síndromes dolorosos como la neuropatía por VIH, tanto en la axonopatía simétrica distal³², como en la polineuropatía sensorial distal³³, o en el dolor producido tras la lesión parcial o completa de la médula espinal. Una sensación disestésica, quemante y difusa, distal a la lesión medular, es la secuela más discapacitante de la lesión traumática de la médula espinal. En una observación clínica de una mujer de 30 años con una lesión medular completa en L1, secundaria a lesión con arma de fuego, Kapadia, et al.³⁴ refieren, como después de fracasar en el tratamiento analgésico con medicamentos como opioides, carbamazepina y antidepresivos tricíclicos, que la paciente inició gabapentina a dosis de 900 mg diarios, refiriendo un alivio del dolor (reducción de la EAV de 95 a 27 mm) de características neuropáticas tras una semana de tratamiento. También la puntuación del *Short Form McGill Pain Questionnaire* disminuyó de 13 a 3 y el estado anímico mejoró notablemente. Este caso clínico sugiere que sería aconsejable estudiar la gabapentina como opción terapéutica en el dolor central tras lesión medular.

El síndrome doloroso regional complejo, también conocido como distrofia simpática refleja, es un cuadro clínico doloroso, regional y postraumático que en muchas ocasiones afecta a una o ambas extremidades. El alivio del dolor se consigue mediante un tratamiento conjunto con medicamentos, bloqueo simpático, TENS y analgesia espinal. Mellick y Mellick³⁵ describieron el uso de la gabapentina para el síndrome regional complejo en 9 pacientes

que habían sido tratados con anterioridad mediante otros procedimientos sin haber obtenido alivio alguno. Los pacientes recibieron una dosis de gabapentina diaria de 900 a 2.000 mg y refirieron un excelente alivio del dolor.

La eficacia de la gabapentina en cefaleas es respaldada por Di Trapani, et al.³⁶, quienes realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado, comparado con placebo, en el cual utilizaron la gabapentina como tratamiento profiláctico para migraña. El ensayo incluyó a 63 pacientes durante un período de 3 meses. Treinta y cinco pacientes recibieron gabapentina y 28 placebo. El estudio demostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en la frecuencia e intensidad de los episodios de migraña. Otros estudios apoyan el uso de la gabapentina en cefaleas como la cefalea temporal, el dolor facial asociado a lagrimeo y las cefaleas en racimos^{37,38}.

Se han realizado estudios aleatorizados a doble ciego, abiertos, y series de casos en cuadros clínicos dolorosos menos frecuentes pero no menos importantes, como la cistitis intersticial^{39,40}, las contracturas musculares⁴¹, los espasmos hemifaciales⁴², la vulvodinia⁴³, la anestesia dolorosa⁴⁴, las mioclonías en pacientes con cáncer⁴⁵ y las oftalmoplejías⁴⁶.

En una revisión sistemática de 35 ensayos clínicos con un total de 727 pacientes con múltiples condiciones neuropáticas, Mellegers, et al.⁴⁷ han concluido que la gabapentina es efectiva para el dolor neuropático siempre que su posología se titule de manera adecuada para disminuir la aparición de efectos indeseables centrales como el mareo y la somnolencia. Igualmente, Alper y Lewis⁴⁸, en una revisión de 27 ensayos y revisiones acerca de antiepilépticos en el dolor neuropático, han concluido que no existe un medicamento que, por sí solo, alivie el dolor neuropático, aunque la gabapentina es una opción con un buen efecto analgésico y escasos efectos indeseables.

EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LA GABAPENTINA

A pesar de que la síntesis de gabapentina se realizó a fin de obtener un fármaco que pudiera activar la vía del GABA y, por tanto, inhibir la activación excesiva del sistema nervioso, lo cierto es que pronto se demostró que tal asunción era errónea. A pesar de su clara similitud estructural con el GABA,

la gabapentina tiene escasa actividad sobre las neuronas activadas por este neurotransmisor. Esta evidencia llevó a la realización de numerosos estudios destinados a esclarecer cómo la gabapentina ejercía su manifiesta actividad antiepiléptica y, más tarde, analgésica. Los resultados de tales investigaciones y de los estudios de farmacología experimental en animales se analizaron recientemente⁴⁹ y los autores remiten a los interesados en conocerlos a su lectura. En esta sección, se comentarán solamente los resultados de las investigaciones más recientes.

El mecanismo de acción de la gabapentina en el dolor neuropático es aún motivo de especulación. En primer lugar, la gabapentina ejerce probablemente sus acciones en el sistema nervioso central⁵⁰, pero también se ha mostrado que puede reducir la descarga nerviosa ectópica generada por los nervios lesionados⁵¹. Menos claro está cómo ejerce esta acción supresora de la actividad nerviosa. Y para explicarla, se han emitido numerosas hipótesis, más o menos justificadas por los datos experimentales obtenidos.

Primero, debe analizarse la evidencia a favor de la hipótesis gabérgica. A pesar de que la gabapentina no se une a los receptores GABA_A o GABA_B, algunos autores han descrito un aumento de la síntesis de este neurotransmisor o una disminución de su degradación^{52,53}, pero la contribución de estos efectos al alivio del dolor neuropático puede ser mínima, pues la administración de antagonistas del GABA no afecta al efecto antialodínico de la gabapentina^{54,55}. Esta hipótesis ha recibido, sin embargo, nuevo empuje cuando se ha descrito que la gabapentina podría comportarse como un agonista en los heterodímeros de los receptores GABA_B acoplados a ciertos canales de potasio⁵⁶. Con ello, se facilitaría el tono inhibitorio gabérgico por tal activación y secundariamente se podría disminuir la liberación de aminoácidos excitadores (glutamato). Por otro lado, la administración de gabapentina a adultos sanos produce un aumento de la concentración cerebral de GABA tras una dosis única⁵⁷, lo cual contradice los estudios experimentales y plantea nuevas hipótesis sobre cómo la gabapentina puede ejercer su acción. Sin embargo, Jensen, et al.⁵⁸ han mostrado de nuevo que la gabapentina no actuaría por acciones sobre los receptores GABA_B.

Una segunda hipótesis es la interferencia con las vías glutamatérgicas, habida cuenta de la participación del glutamato en la transmisión nociceptiva. A este respecto, se ha sugerido que el efecto de la gabapentina podría deberse a la acción sobre el

lugar de unión de la glicina, una activación necesaria para la apertura del receptor NMDA, tras la observación de que el efecto de la gabapentina se inhibía por la administración de D-serina, un agonista de aquel lugar^{59,60}. Esta posibilidad ha sido puesta en tela de juicio ante la incapacidad de observar fijación alguna de la gabapentina al receptor NMDA⁶¹. Sin embargo, no puede descartarse del todo, debido a que los marcadores bioquímicos del receptor NMDA son distintos de los que se fijan a la glicina.

En los últimos años, la posibilidad de que la gabapentina actuara por la fijación a un lugar específico de los canales de calcio, la subunidad $\alpha_2\delta$, constituye una atractiva hipótesis⁶². De los derivados del GABA, sólo la gabapentina y su derivado S-3-isobutylgaba o pregabalina se unen a esta subunidad, y curiosamente son los únicos que ejercen un efecto antihiperálgico⁶³. Durante algún tiempo, se desconocía el significado de tal unión, lo que oscurecía las posibilidades de comprender el mecanismo de acción de la gabapentina a través de la unión a tal subunidad. En los últimos años, algunas evidencias experimentales refuerzan la posibilidad de que la fijación a este lugar pueda, al menos en parte, explicar los efectos analgésicos del fármaco en el dolor neuropático. En este sentido, ¿cómo participa el influjo neuronal de calcio en la analgesia producida por la gabapentina?

Existen suficientes evidencias experimentales para reconocer que los canales de calcio pueden participar en la activación nociceptiva. Otro tema es el subtipo implicado y parece que, según el modelo experimental o el tipo de dolor, serían responsables los de tipo N, T o P/Q⁶⁴⁻⁶⁶. Para algunos autores, la gabapentina inhibe el influjo neuronal de calcio en el neocórtex humano a través del bloqueo de los canales P/Q, lo que podría reducir la liberación de aminoácidos excitadores y explicar el efecto analgésico observado⁶⁷. Sin embargo, en la médula espinal, la gabapentina también puede bloquear la entrada de calcio por acciones sobre canales N⁶⁸. Estos efectos sobre la liberación de calcio también se han observado en las aferencias primarias de nervios lesionados y sanos⁶⁹. Recientemente, se ha observado un aumento de los lugares de fijación a la subunidad $\alpha_2\delta$, así como un aumento de las concentraciones de ARNm de ésta tras lesión nerviosa⁷⁰, y en ratas hiperálgicas^{71,72}. Todo ello conduce a un reconocimiento del papel de tales subunidades en el dolor neuropático y, secundariamente, de que esta subunidad podría constituir un importante lugar para explicar el efecto analgésico de la gabapentina.

En resumen, el mecanismo de acción de la gabapentina puede reflejar una combinación de diversos mecanismos de acción, tanto intracelulares como extracelulares, que podrían explicar su reducción de la hiperexcitabilidad nerviosa⁷³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, et al. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharm Res* 1993;10:276-81.
2. Turck D, Vollmer KO, Bockbrader H, et al. Dose-linearity of the new anticonvulsant gabapentin after multiple oral doses. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36(Suppl):310.
3. Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, et al. Inter and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. *Epilepsy Res* 2000;40:123-7.
4. Berry DJ, Beran RG, Plunkett MJ, et al. The absorption of gabapentin following high dose escalation. *Seizure* 2003; 12:28-36.
5. Comstock TJ, Sica DA, Bockbrader HN, et al. Gabapentin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 1990;30:862.
6. Gidal BE, Maly MM, Budde J, et al. Effect of a high-protein meal on gabapentin pharmacokinetics. *Epilepsy Res* 1996;23:71-6.
7. Chadwick D. Gabapentin. *Lancet* 1994;343:89-91.
8. Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99:557-66.
9. Morrell MJ, McLean MJ, Willmore LJ, et al. Efficacy of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study. *Seizure* 2000;9:241-8.
10. Richardson CE, Williams DW, Kingham JG. Gabapentin induced cholestasis. *BMJ* 2002;325:635.
11. González-Sicilia L, Cano A, Serrano M, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with gabapentin. *Am J Med* 1998;105:455.
12. Grant AC, Oh H. Gabapentin-induced anorgasmia in women. *Am J Psychiatry* 2002;159:1247.
13. Clark JD, Elliot J. Gabapentin-induced anorgasmia. *Neurology* 1999;10;53:2209.
14. Fuisher JH, Barr AN, Rogers SL, et al. Lack of serious toxicity following gabapentin overdose. *Neurology* 1994;44:982-3.
15. Khurana DS, Riviello J, Helmers S, et al. Efficacy of gabapentin therapy in children with refractory partial seizures. *J Pediatr* 1996;128:829-33.
16. McGraw T, Stacey BR. Gabapentin for treatment of neuropathic pain in a 12-year-old girl. *Clin J Pain* 1998; 14:354-6.
17. Backonja M, Baydoun A, Edwards K, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-6.

18. Gorson K, Schott C, Herman R, et al. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999;66:251-2.
19. Wiffen P, Collins S, McQuay H, et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database System Review* 2000;3:CD001133.
20. Morello C, Leckband S, Stoner C, et al. Randomised double blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathic pain. *Arch Intern Med* 1999;13:1931-7.
21. Dallochio C, Buffa C, Mazzarello P, et al. Gabapentin vs amitriptyline in painful diabetic neuropathy. An open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:280-5.
22. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial. *JAMA* 1998;281:1837-42.
23. Rice A, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94:215-24.
24. Caraceni A, Zecca E, Martini C, et al. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:441.
25. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, et al. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002;95:985-91.
26. Khan O. Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. *Neurology* 2003;51:611-4.
27. Solaro C, Messmer M, Uccelli A, et al. Low-dose gabapentin combined with either lamotrigine or carbamazepine can be useful therapies for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2000;44:45-8.
28. Valzania F, Straffella A, Nasseti S, et al. Gabapentin in trigeminal neuralgia. *Neurology* 1998;50:379.
29. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1991; 16:197-200.
30. Cutter N, Scott D, Johnson J, et al. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:164-9.
31. Houtchens M, Richert J, Sami A, et al. Open label treatment for pain in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997;3:250-3.
32. Gatti A, Jann S, Sandro E, et al. Gabapentin in the treatment of distal symmetric axonopathy in HIV infected patients. *Neurology* 1998;50:64-9.
33. Newsham G. HIV neuropathy treated with gabapentin. *Aids* 1998;12:219-21.
34. Kapadia N, Harden N. Gabapentin for chronic pain in spinal cord injury: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1439-41.
35. Mellick G, Mellick L. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 1995;7:265-6.
36. DiTrapani G, Mei D, Marra C, et al. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Clin Ter* 2000;151:145-8.
37. Ahmed F. Chronic cluster headache responding to gabapentin: a case report. *Cephalgia* 2000;20:252-3.
38. Graff-Radford SB. SUNCT syndrome responsive to gabapentin. *Cephalgia* 2000;20:515-7.
39. Hansen H. Interstitial cystitis and the potential role of gabapentin. *South Med J* 2000;93:238-42.
40. Sasaki K, Smith C, Chuang Y, et al. Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain. *Tech Urol* 2001;7:47-9.
41. Serrao M, Rossi P, Cardinali P, et al. Gabapentin treatment for muscle cramps: an open-label trial. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:45-9.
42. Daniele O, Caravaglios G, Marchini C, et al. Gabapentin in the treatment of hemifacial spasm. *Acta Neurol Scand* 2001;104:110-2.
43. Bates C, Timmins D. Vulvodynia: new and more effective approaches to therapy. *Int J STD AIDS* 2002;13:210-2.
44. Rozen T. Relief of anesthesia dolorosa with gabapentin. *Headache* 1999;39:761-2.
45. Mercadante S, Villari P, Fulfaro R. Gabapentin for opioid-related myoclonus in cancer patients. *Support Care Cancer* 2001;9:205-6.
46. Mercadante S. Gabapentin in painful ophthalmoplegia. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:284-9.
47. Mellegers M, Furlan A, Mailis A. Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature. *Clin J Pain* 2001;17:284-95.
48. Alper B, Lewis P. Treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review of the literature. *J Fam Pract* 2002; 51:121-8.
49. Ruiz G, Baños JE. Gabapentina y dolor: del laboratorio a la clínica. *Dolor* 2001;16:17-26.
50. Abdi S, Lee DH, Chung JM. The anti-allodynic effects of amitriptyline, gabapentin and lidocaine in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 1998; 87:1360-6.
51. Pan HL, Eisenach JC, Chen SR. Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:1026-30.
52. Bartoszyk GD, Meyerson N, Reinmann W, et al. Gabapentin. En: Meldrum BS, Porter BJ (eds) *New anticonvulsant drugs*. London, John Libbey, 1986;147-63.
53. Löscher W, Hönack D, Taylor CP. Gabapentin increases aminooxyacetic acid induced GABA accumulation in several regions of rat brain. *Neurosci Letters* 1991; 128:150-4.
54. Jun JH, Yaksh TL. The effect of intrathecal gabapentin, a 3-isobutyl-gamma-aminobutyric acid on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat. *Anesth Analg* 1998;86:348-54.
55. Yoon MH, Yaksh TL. The effect of intrathecal gabapentin on pain behavior and hemodynamics on the formalin test in the rat. *Anesth Analg* 1999;89:434-9.
56. Ng CYK, Bertrand S, Sullivan R, et al. Gamma-aminobutyric acid type B receptors with a specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action. *Mol Pharmacol* 2001;59:144-52.
57. 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.
58. Jensen AA, Mosbacher J, Elg S, et al. The anticonvulsant gabapentin (Neurontin) does not act through gamma-aminobutyric acid B receptors. *Mol Pharmacol* 2002;61:1377-84.

DOLOR 2003:18

59. Partridge BJ, Chaplan SR, Sakamoto E, et al. Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl-(aminobutyric acid) on substance-P induce thermal hyperalgesia. *Anesthesiology* 1998;88:196-205.
60. Calton SM, Zhou S. Attenuation of formalin-induced nociceptive behaviours following local peripheral injection of gabapentin. *Pain* 1998;76:201-7.
61. Rock DM, Kelly KM, MacDonald RL. Gabapentin actions on ligand- and voltage-gated responses in cultured rodent neurons. *Epilepsy Res* 1993;16:89-98.
62. Gee NS, Brown JP, Sissanayake VU, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996; 271:5768-76.
63. Rose Ma, Kam PCA. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002;57:451-62.
64. Vanegas H, Schaible H. Effects of antagonists to high-threshold calcium channels upon spinal mechanisms of pain, hyperalgesia and allodynia. *Pain* 2000;85:9-18.
65. Matthews EA, Dickenson AH. Effects of spinally delivered N- and P-type voltage-dependent calcium channels antagonists on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Pain* 2001;92:235-46.
66. Matthews EA, Dickenson AH. Effects of ethosuximide, a T-type Ca^{2+} channel blocker, on dorsal horn neuronal responses in rats. *Eur J Pharmacol* 2001;415:141-9.
67. Fink K, Meder W, Dooley DJ, et al. Inhibition of neuronal Ca^{2+} influx by gabapentin and subsequent reduction of neurotransmitter release from rat neocortical slices. *Brit J Pharmacol* 2000;130:900-6.
68. Sutton KG, Martin DJ, Pinnock RD, et al. Gabapentin inhibits high-threshold calcium channel currents in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *Brit J Pharmacol* 2002;135:257-65.
69. Sarantopoulos C, McCallum B, Kwok WM, et al. Gabapentin decreases membrane calcium currents in injured as well as in control mammalian primary afferent neurons. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:47-57.
70. Philp L, Holloman H, Rees H, et al. Upregulation of voltage dependent calcium channel subunits in C-fibres in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Soc Neurosci Abstr* 2000;26:351-6.
71. Philp L, Holloman E, Meechan K, et al. [^3H]-Gabapentin binding and $\alpha_2\delta$ immunoreactivity in the spinal cord of the rat following chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Br Neurosci Assoc Abstr* 1999;15:46-8.
72. Philp L, Holloman E, Field MJ, et al. Levels of spinal $\alpha_2\delta$ protein and mRNA in a rat model of neuropathic pain. *Soc Neurosci Abstr* 1999;25:425-7.
73. Sutton KG, Snutch TP. Gabapentin: a novel analgesic targeting voltage-gated calcium channels. *Drug Development Res* 2002;54:167-72.