

Análisis de impacto presupuestal de gabapentina y pregabalina como tratamiento de primera línea para adultos con dolor neuropático.

Neuropatía diabética y neuralgia post herpética

Grupo desarrollador

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS.

Autores

Magda Jeannette Alba Saavedra

Oscar Andrés Gamboa Garay

Magda Cristina Cepeda Gil

Expertos clínicos

Juan Carlos Acevedo González

Vivian Andrea Hernández Ferrin

Luis Alberto Garzón Fernández

ANDRES Felipe Velásquez Tafur

Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Declaración de conflictos de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de análisis de impacto presupuestal de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

INTRODUCCIÓN

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor neuropático como aquel que se produce como consecuencia de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial (1,2). Esta entidad se convierte en un reto para el sistema de salud por las diferentes etiologías con un espectro complejo de mecanismos fisiopatológicos subyacentes que involucran el daño axonal y la inflamación del nervio. Los mediadores químicos como las citoquinas, quemoquinas y mediadores lipídicos liberados en la respuesta inflamatoria sensibilizan y estimulan nociceptores a nivel central y periférico promoviendo una respuesta maladaptativa que se traduce clínicamente en dolor persistente (3-5). El dolor neuropático se caracteriza por el difícil control de los síntomas con la consecuente discapacidad; frecuentemente se asocia a depresión, ansiedad, y trastornos del sueño, impactando negativamente en la calidad de vida.

El dolor neuropático puede ser constante o intermitente, presentarse de manera espontánea o ser provocado como respuesta a un estímulo. Clínicamente se describe como sensación de agujas, quemadura, corrientazo o punzada. Los síntomas característicos son (5, 6):

- La hiperalgesia definida como una sensibilidad dolorosa incrementada ante un estímulo normal como la temperatura.
- La alodinia cuando el dolor se produce por un estímulo que normalmente no debería desencadenarlo, por ejemplo, con la aplicación de un hisopo o el roce de la ropa.
- Signos autonómicos manifiestos como cambios locales en la piel, piel brillante, edema o alteraciones en la transpiración.
- Síntomas motores: distonía, debilidad, parálisis o presencia de fasciculaciones.

La prevalencia de dolor neuropático se estima entre el 1 % y 2 % a partir de reportes en Estados Unidos y el Reino Unido y 15 de cada 100 pacientes que acuden a consulta por dolor, presentan dolor neuropático (2). Las guías latinoamericanas para el diagnóstico y manejo del dolor neuropático citan una prevalencia del 2 % basada en la descripción del estudio de Guevara y colaboradores (7, 8). Un estudio Español reporta una prevalencia del 11.8 % (IC 95% 10.5 - 13.2) entre los pacientes que acuden a consulta de atención primaria. No existe información sobre la prevalencia del dolor neuropático en Colombia pero se encontró una publicación que describe la prevalencia de dolor neuropático del 2.5%, en una muestra representativa de 627 sujetos adultos de la ciudad de Manizales (9). Por otra parte, con datos de pacientes que consultan a una clínica de dolor, se describe que el 10% de los casos corresponden a dolor neuropático, siendo el 7% de origen periférico y el 3% de origen central, estos datos provienen de una IPS en Bogotá que atendió 3044 pacientes en el año 2011 (10).

Entre las causas de dolor neuropático de origen periférico se pueden mencionar el asociado a dolor lumbar crónico, presente hasta en un 37 % de los pacientes con lumbalgia (11), la neuropatía diabética presente en un 20% a 30% de pacientes diabéticos (12), el dolor post traumático o dolor post operatorio, la neuralgia post herpética, neuralgia del trigémino, dolor radicular, dolor neuropático en pacientes oncológicos (secundario a quimioterapia o por infiltración tumoral), neuropatía en pacientes con VIH, el dolor de miembro fantasma y el síndrome de dolor regional complejo (6). La tabla 1 presenta algunos datos sobre la distribución del dolor neuropático según su etiología, a partir de reportes de Latinoamérica y de una población en Colombia.

Tabla 1. Distribución del dolor neuropático según etiología

Guías latinoamericanas de dolor neuropático ⁽⁸⁾		Cifuentes, Hinestrosa ⁽¹⁰⁾
Lumbalgia mecánica con compromiso neuropático	37%	34,2%
Radiculopatía periférica	16%	
Neuropatía diabética	13%	30,4%
Post operatorio o post traumático	12%	6.1%
Post herpética	9%	8.7%
Síndrome de atrapamiento	7%	
Dolor regional complejo	5%	

El dolor neuropático de origen central está representado por el dolor asociado con mayor frecuencia a eventos cerebrovasculares, lesiones medulares y esclerosis múltiple.

El manejo del dolor neuropático es complejo y no en todos los pacientes se logra el alivio de los síntomas. Los estudios clínicos usan como desenlaces la reducción de un 30% del dolor o la reducción de un 50% del dolor como medida de efectividad de las intervenciones.

En nuestro medio el manejo tradicional del dolor neuropático ha sido realizado con amitriptilina, un antidepresivo tricíclico administrado usualmente en terapia combinada. El desarrollo de nuevas moléculas como gabapentina y pregabalina con un mecanismo de acción más selectivo y mejor tolerancia, han ido desplazando el uso de los antidepresivos tricíclicos pero estas nuevas alternativas se prescriben a través de comités técnico-científicos (CTC) por no estar incluidas en el plan de beneficios.

El objetivo de este análisis de impacto presupuestal es estimar el esfuerzo financiero en el sistema de salud colombiano necesario para la adopción de los gabapentinoides (gabapentina o pregabalina) como alternativas de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático en

pacientes con neuropatía diabética o neuralgia post herpética, como parte de la terapia multimodal.

TRATAMIENTO ACTUAL

Existen diferentes alternativas para el manejo del dolor neuropático. Teniendo en cuenta la complejidad del manejo se prefieren terapias multimodales, es decir, la asociación de más de un fármaco para lograr el control de síntomas y reducir la frecuencia de eventos adversos (8). En la opinión de los expertos se hace énfasis en la necesidad de proveer terapias combinadas como estándar de cuidado en cambio de la monoterapia.

El espectro de tratamientos para el manejo de dolor neuropático incluye los antidepresivos tricíclicos, entre ellos la amitriptilina, inhibidores de recaptación de serotonina como la venlafaxina y la duloxetina, medicamentos anticonvulsivantes como la pregabalina, gabapentina, carbamazepina y oxcarbazepina, analgésicos opioides como tramadol y codeína y terapias tópicas para el manejo de neuropatías localizadas como los parches de lidocaína, entre otros.

Todas estas alternativas tienen ventajas y desventajas; en general, se observa mayor control de síntomas con mayores dosis de cualquiera de las familias terapéuticas pero con incremento en los eventos adversos (8, 13). Algunas de ellas tienen evidencia específica para algún tipo de neuropatía dependiendo de su etiología. Así, se reconoce que la pregabalina tiene evidencia para manejo de neuropatía post herpética y neuropatía diabética (14, 15), la duloxetina tiene evidencia para manejo de neuropatía diabética (6, 16) y la lidocaína en parches tiene licencia para el manejo de la neuropatía post herpética(6). En la tabla 2 se describe la indicación de cada medicamento según lo reportado en la guía NICE 2010.

Tabla 2. Adaptada de Guía NICE 2010 (6)

Medicamento	Indicación
Amitriptilina	Licencia específica como antidepresivo
Gabapentina	Licencia para manejo de dolor neuropático
Pregabalina	Licencia para manejo de dolor neuropático, evidencia específica para manejo de neuropatía diabética y neuralgia post herpética
Lidocaína parches	Licencia para manejo localizado de dolor neuropático. Neuropatía post herpética
Duloxetina	Licencia para manejo de dolor neuropático. Evidencia para manejo de neuropatía diabética
Tramadol	Licencia para manejo de dolor moderado a severo

La amitriptilina, el tramadol, la codeína, la carbamazepina son alternativas disponibles en el plan de beneficios, mientras que la gabapentina, la pregabalina, duloxetina, oxcarbazepina y los parches de lidocaína no están disponibles en el POS.

Diferentes guías de práctica clínica han propuesto como terapia de primera línea el uso de amitriptilina o de gabapentina (6, 8). Por recomendación de los expertos consultados se han tomado como referencia los algoritmos de manejo de las guías para el diagnóstico y el manejo del dolor neuropático desarrolladas por consenso de un grupo de expertos latinoamericanos (8). Para el manejo del dolor neuropático difuso como sería el caso de la neuropatía diabética, la primera línea de tratamiento serían los antidepresivos tricíclicos (en nuestro medio amitriptilina), asociados con opioides (tramadol o codeína solos o asociados a acetaminofén) mientras que en el caso del dolor neuropático localizado la primera alternativa de manejo serían los parches de lidocaína (8).

TECNOLOGÍA EVALUADA

- *Descripción del tratamiento (Gabapentina)*

Mecanismo de acción: la gabapentina podría tener tres tipos de mecanismos de acción distintos: la facilitación de la transmisión gabérgica (agonista de receptores GABA), la disminución de la transmisión excitatoria por glutamato y la modulación de diversos canales iónicos, particularmente su capacidad para bloquear canales de calcio voltaje dependientes al unirse a la subunidad $\alpha 2\delta$. La gabapentina tiene afinidad por las subunidades $\alpha 2\delta$ -1, $\alpha 2\delta$ -2 pero particularmente por la $\alpha 2\delta$ -1. Como resultado la gabapentina bloquea la entrada de calcio a través de los canales de calcio presinápticos P y Q, y los L, en diferentes áreas del sistema nervioso central (5). La gabapentina actuaría más eficazmente cuando existe una actividad nerviosa excesiva, como ocurre en el dolor neuropático. La unión de canales de calcio y la activación de canales de potasio explicaría la disminución de la hiperexcitabilidad conduciendo a alivio de síntomas (5).

Eficacia: la revisión sistemática de Cochrane 2011 reporta que la gabapentina se asocia a beneficio moderado en el control del dolor (reducción del 30%) en el 43% de los pacientes, el beneficio sustancial del dolor (alivio en un 50%) se observa en el 31% de los pacientes. La mitad de los pacientes que reciben gabapentina para manejo del dolor neuropático no presentarán alivio de los síntomas, resultado esperado en este tipo de pacientes y similares cuando se compara con otras terapias (18).

Eventos adversos: se presentan en las 2/3 partes de los pacientes que reciben gabapentina: mareo, somnolencia y edema pero solo 1 de cada 10 suspende el tratamiento por eventos

adversos. Aunque los eventos adversos son frecuentes la mayoría son tolerables y desaparecen en las primeras semanas de tratamiento.

Exámenes de laboratorio: los experimentos clínicos no indican la necesidad de ningún laboratorio clínico de rutina para el uso seguro de gabapentina. No se ha establecido el valor de monitorizar las concentraciones de gabapentina.

Precauciones: los pacientes deben recibir información sobre la aparición de somnolencia, mareo y edema periférico. Los pacientes no deben conducir vehículos u operar maquinaria compleja.

La información para prescribir señala que se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de ideación suicida y alertarle sobre la necesidad de consultar inmediatamente en caso de que aparezcan estos síntomas.

Dosis para manejo de neuralgia post herpética: la dosis se inicia con 300 mg día, 600 mg día el segundo día (dividido en dos dosis) y 900 mg día en tercer día (dividida en 3 dosis). El incremento de la dosis se realiza según la respuesta clínica y la tolerabilidad. En ensayos clínicos la eficacia se ha visto con dosis de 1800 mg/día a 3600 mg/día, con efectos terapéuticos comparables en este rango de dosis. No se observa beneficio adicional con dosis mayores de 1800 mg/día.

Ajuste de dosis en presencia de alteración de la función renal: la depuración de creatinina puede ser estimada con la ecuación de Cockcroft Gault.

Tabla 3. Ajuste de dosis de Gabapentina según la función renal.

Función renal Depuración de creatinina (ml /mn)	Rango de dosis mg /día	Régimen
>60	900- 3600	Dosis fraccionada 3 tomas día
30 – 59	400 -1400	Dosis fraccionada 2 dosis día
16 -29	200 – 700	Una dosis día
≤ 15*	100 – 300	Una dosis día

Pacientes con TFG 7.5 ml/mn reciben la mitad de la dosis de los pacientes con TFG de 15 ml/mn

Tabla 4. Descripción de la tecnología Gabapentina

Gabapentina	<p>Datos INVIMA</p> <p>Nombre del producto: NEURONTIN.(entre otros 28 registros) La búsqueda enlistó 28 registros para el grupo MEDICAMENTOS producto GABAPENTINA. Fecha/Hora sistema: 2013/11/10 20:13</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Registro sanitario: INVIMA 2010M-14415-R1, INVIMA 2010M-14434-R1, INVIMA 2005 M-000856 R1, INVIMA M-001212. *INVIMA 2009M-0009687 b. Presentación comercial: Neurontin 800 mg. Neurontin 600 mg. Neurontin 400 mg cápsulas Neurontin 100 mg. Otras marcas comerciales en presentación de cápsulas de 300 mg* c. Principio: Gabapentin d. Grupo Farmacológico: antiepilépticos e. Subgrupo farmacológico: antiepilépticos f. Subgrupo químico: Otros antiepilépticos g. Indicaciones: anticonvulsivante, útil como alternativo y coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales complejas y generalizadas refractarias a otros anticonvulsivantes convencionales. Adyuvante en el manejo de dolor neuropático h. Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento. Precauciones y advertencias: embarazo y lactancia. Debido a que no es eficaz en crisis de ausencia puede exacerbar estas en pacientes con epilepsias mixtas. No suspender abruptamente la administración del medicamento. Rash cutáneo con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
-------------	---

Fuente: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

- *Descripción del tratamiento (Pregabalina)*

Mecanismo de acción: es un neuromodulador con efectos similares a los de la gabapentina. La pregabalina es un análogo del ácido gamma aminobutírico. Se une fuertemente a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes en los tejidos del sistema nervioso central. La pregabalina disminuye la liberación de neurotransmisores dependientes de calcio por la modulación de canales de calcio. La pregabalina no bloquea los canales de sodio, no es activa en los receptores opioides y no altera la actividad de la enzima ciclooxigenasa. Es inactiva en los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos, no inhibe la dopamina, serotonina o la noradrenalina (5).

La pregabalina está aprobada por la FDA para el manejo de la neuropatía diabética y la neuralgia post herpética.

La pregabalina parece tener eficacia y tolerabilidad similar a la gabapentina, sin embargo el perfil farmacocinético es más favorable y el inicio de acción analgésica es más rápido que la gabapentina.

El uso de la pregabalina se ha extendido debido al buen perfil de seguridad comparado con la mayoría de anticonvulsivantes. La pregabalina es 6 veces más potente en la afinidad al receptor que la gabapentina, tiene una biodisponibilidad del 90% y tiene menor variabilidad farmacocinética entre sujetos.

En estudios clínicos controlados el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes tratados con placebo tuvieron una mejoría de 50% en el puntaje de dolor.

Dosis: se administran 2 o 3 dosis entre 75 y 300 mg día. En neuropatía post herpética se pueden administrar dosis hasta 600 g día.

Ajuste de dosis en presencia de alteración de la función renal: La depuración de creatinina puede ser estimada con la ecuación de Cockcroft Gault.

Tabla 5. Dosis de Pregabalina ajustada a la Función Renal

Función renal depuración de creatinina (ml /mn)	Total dosis pregabalina/día*				Régimen
≥60	150	300	450	600	Dosis fraccionada dos o tres tomas día
30 – 60	75	150	225	300	Dosis fraccionada dos o tres dosis día
15 -30	25-50	75	100-150	150	Una o dos dosis día
≤ 15	25	25-50	50-75	75	Una dosis día

Eventos adversos: los eventos son leves a moderados y son dosis dependientes. Los más comunes mareo 29%, somnolencia 22%, boca seca 9.1%, edema periférico 6.1%, otros eventos que se presentan con menor frecuencia son visión borrosa, edema periférico, ganancia de peso, en el 5% de los pacientes.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve **Confianza**

Autopista Norte No. 118 – 30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: (1) 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Tabla 6. Descripción de la tecnología Pregabalina

Pregabalina	<p>Datos INVIMA</p> <p>Nombre del producto: LYRICA (Entre otros 42 registros)</p> <p>La búsqueda enlistó 42 registros para el grupo MEDICAMENTOS producto PREGABALINA. Fecha/Hora sistema: 2013/11/10 20:13</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Registro sanitario: INVIMA 2012M-0013443, INVIMA 2005M-0004455, INVIMA 2005M-0004457, INVIMA 2005M-0004456 b. Presentación comercial: LYRICA 25 MG, LYRICA 75 MG, LYRICA 150 MG, LYRICA 300 MG c. Principio: Pregabalina d. Grupo Farmacológico: antiepilépticos e. Subgrupo farmacológico: antiepilépticos f. Subgrupo químico: otros antiepilépticos g. Indicaciones: coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento de dolor neuropático central en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia. Manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG) h. Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
-------------	---

Fuente: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

TERAPIAS PARA COMPARAR LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS

- *Amitripilina*

Es un antidepresivo tricíclico Mecanismo de acción: los antidepresivos actúan en múltiples receptores y tienen múltiples efectos. Se ha sugerido que el alivio del dolor se asocia entre otros mecanismos a un efecto ansiolítico o sedativo. Otros mecanismos que podrían contribuir a la acción analgésica serían la potenciación de dopamina, el efecto anticolinérgico, antihistamínico y antiinflamatorio por inhibición de la prostaglandina sintetasa, activación de canales de K⁺, reducción de la sustancia P o bloqueo de la acción de canales de calcio. La nueva evidencia sugiere que los antidepresivos pueden ser bloqueadores canales de sodio (5).

Eficacia: la recomendación de amitriptilina como terapia de primera línea en el manejo del dolor neuropático está soportada en guías de práctica clínica(6, 8).

La guía latinoamericana recomienda como manejo de primera línea la amitriptilina tanto en neuropatía periférica difusa, dolor de origen oncológico, dolor mixto no oncológico y dolor neuropático de origen central. La alternativa de primera línea en el manejo del dolor neuropático localizado es la lidocaína en parches asociada a amitriptilina(8).

La guía NICE 2011 propone como manejo de primera línea en neuropatía diabética la duloxetina y deja un lugar para la amitriptilina cuando está contraindicada la duloxetina. En el tratamiento de las otras neuropatías, incluyendo la neuralgia post herpética, el manejo recomendado para la primera línea es amitriptilina o gabapentina. La pregabalina se indica en aquellos pacientes que responden a gabapentina pero tienen dificultad en el cumplimiento de la prescripción o presentan eventos adversos con gabapentina(6).

Existen pocos estudios comparando la amitriptilina con gabapentinoides. La mayoría de estudios presentan como comparador el placebo. Aunque la evidencia proviene de estudios con limitaciones metodológicas no se han mostrado diferencias entre las terapias respecto al alivio del dolor. Un experimento clínico comparó amitriptilina, duloxetina y pregabalina en pacientes diabéticos con dolor neuropático crónico, sin encontrar diferencias entre los tratamientos en términos de efectividad; sin embargo, las diferencias estarían relacionadas con el impacto en la calidad de vida y en desenlaces secundarios(17).

La revisión sistemática de Cochrane 2012 (15) evaluó la eficacia y seguridad de la amitriptilina en el manejo del dolor neuropático y la fibromialgia. El riesgo relativo para reducción del 30% del dolor fue 2.3 (IC 95% 1.8 -3.1), NNT 4.6 (IC 95% 3.6 – 6.6). Los beneficios potenciales están apoyados en los datos de la baja tasa de suspensión de la terapia por falta de eficacia 5% versus un 12% en el grupo tratado con placebo. El 64% de los participantes presentaron al menos un evento adverso comparado con un 40% en el grupo placebo con un RR 1.5 (IC 95% 1.4 a 1.7), y un NNH de 4.1 (IC 95% 3.2 a 5.7). El análisis proviene de estudios de baja calidad, y mostró que solamente el 38% de los pacientes se benefician de amitriptilina y la mayoría de participantes no logran adecuado alivio del dolor.

Aunque no se dispone de evidencia de buena calidad estos resultados deben ser balanceados con las décadas de experiencia en el manejo de pacientes con dolor neuropático observando respuesta clínica. Adicionalmente los estudios comparativos no han mostrado superioridad de las otras terapias en el control del dolor neuropático. Las revisiones Cochrane que evalúan gabapentina y pregabalina en dolor neuropático reportan alivio de síntomas en el 43% y 35% de los pacientes respectivamente(18, 19).

Eventos adversos: somnolencia, sedación, mareo.

Dosis: la dosis promedio para manejo de dolor neuropático es 25 mg/día. Rango de 12.5 mg/día a 100 mg/día.

Tabla 7. Descripción de Amitriptilina.

Amitriptilina	<p>Datos INVIMA</p> <p>Nombre del producto: Amitriptilina</p> <p>La búsqueda enlistó 32 registros para el grupo MEDICAMENTOS amitriptilina</p> <p>Fecha/Hora sistema: 2013/11/10 18:20</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Registro sanitario: INVIMA 2008 M-011994 R-1 y 31 registros adicionales b. Presentación comercial: Tabletas x 25 mg c. Principio: Amitriptilina d. Grupo Farmacológico: psicoanalépticos e. Subgrupo farmacológico: antidepresivos f. Subgrupo químico: inhibidores no selectivos de la receptación de monoaminas. g. Indicaciones: antidepresivo h. Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento, embarazo, niños, infarto cardíaco reciente. administrar con precaución en enfermedad cardiovascular, hipertiroidismo, insuficiencia hepática, antecedentes de epilepsia, glaucoma, retención urinaria, hipertrofia prostática o constipación y con antecedentes de ingestión y/o concomitantemente con inhibidores de la MAO. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.
---------------	---

- *Parches de lidocaína*

Mecanismo de acción: la aplicación tópica de lidocaína produce estabilización de membranas neuronales por regulación a la baja de los canales de sodio con el consecuente efecto anestésico. La absorción sistémica de la lidocaína es mínima(5).

Eficacia: una revisión sistemática que evalúa la efectividad del parche de lidocaína al 5% en el manejo de la neuropatía diabética de origen periférico reporta que los efectos en reducción de dolor son comparables con los producidos por la amitriptilina, gabapentina y pregabalina. Este agente anestésico tópico está asociado con menos eventos adversos que las terapias sistémicas (20).

La revisión sistemática de Wolff y colaboradores compara la efectividad de la lidocaína al 5% en parche con otras terapias para el manejo de la neuralgia post herpética, concluye que la lidocaína

al 5% no es inferior a la pregabalina y mostró mejoría en la calidad de vida por menor presencia de eventos adversos relacionados con la terapia sistémica(21).

Eventos adversos: muy comunes (10%): reacciones locales en el sitio de aplicación (dermatitis, eritema, prurito, rash, irritación de la piel, aparición de vesículas). Poco comunes (>0.1%- 1%): lesión de la piel. Muy raras (<0.01%): anafilaxis, hipersensibilidad, herida abierta. Las reacciones adversas son leves a moderadas. Las reacciones adversas sistémicas son improbables.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con alteración severa de la función renal.

Dosis y método de administración: adultos y pacientes ancianos: cubrir el área por 12 horas con el parche (no más de 3 parches al mismo tiempo), se debe seguir por un intervalo de 12 horas libre de parche. Los parches de 10 x 14 cm contienen 700 mg (5%) de lidocaína en una base acuosa adhesiva.

Tabla 8. Descripción de la tecnología parches de lidocaína al 5%

Lidocaína Parches	Datos INVIMA
	<p>Nombre del producto: Parches de lidocaína 5%</p> <p>La búsqueda enlistó 1 registro para el grupo MEDICAMENTOS VERSATIS</p> <p>Fecha/Hora sistema: 2013/11/10 19:00</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Registro sanitario: INVIMA 2007M-0007502 b. Presentación comercial: Parches al 5%.(700 mg) DD Sistema transdérmico c. Principio: Lidocaína d. Grupo Farmacológico: anestésicos e. Subgrupo farmacológico: anestésicos locales f. Subgrupo químico: amidas g. Indicaciones: tratamiento del dolor neuropático asociado con infección previa de herpes zoster (neuralgia post-herpética). tratamiento del dolor neuropático localizado h. Contraindicaciones: hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. el parche está también contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anestésicos locales del tipo de las amidas por ejemplo bupivacaína, etidocaína, mepivacaína y prilocaína. no se debe aplicar el parche a la piel inflamada o con lesión, como por ejemplo en lesiones de herpes zóster activo, dermatitis atópica o en heridas. precauciones y advertencias: el parche no se debe aplicar a las membranas mucosas. Se deberá evitar el contacto del parche con los ojos. El parche contiene propilenglicol que puede producir irritación cutánea, también contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que

	pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Se debe utilizar con precaución el parche en pacientes con insuficiencia cardiaca grave, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave.
--	---

INSUMOS Y MÉTODOS

A continuación se presentan los hallazgos y estimaciones sobre los parámetros del modelo (población, tratamiento y costos), también se presentan los métodos utilizados para llegar a los datos propuestos:

- *Método de Consulta de la Información:*

Guías de Práctica Clínica: en la literatura local están disponibles dos guías de práctica clínica, basadas tanto en evidencia como en consenso de expertos. Las guías identifican a la población que potencialmente puede beneficiarse de las tecnologías a evaluar, como son la población cuyos antecedentes incrementan el riesgo de presentar dolor neuropático, los cuales se describen en la tabla de hallazgos.

Revisión de la literatura especializada: definiciones de los términos de búsqueda: dolor neuropático, neuropatía dolorosa, neuropatía diabética, neuropatía postherpética, diabetes mellitus, diabetes insulínica dependiente y no insulínica dependiente.

Definiciones de los buscadores: se buscó en LILACS, Google Académico y Pubmed.

Adicionalmente, se realizaron búsquedas específicas en la Encuesta Nacional de Salud de 2010 para determinar la prevalencia de diabetes mellitus en Colombia.

Hallazgos: se encontró la prevalencia de Diabetes Mellitus para adultos mayores en Colombia durante el 2012, así como guías de práctica clínica colombianas para dolor neuropático 2005.

Tabla 9. Fuentes de información para estimar la prevalencia de dolor neuropático

Título	Fuente	Autor(es)	Información
Guías de práctica clínica de dolor neuropático	Rev Neurol 2005; 40(5): 303-16.	Aguilera-Muñoz J et al. ⁽²²⁾	Las causas más frecuentes de dolor neuropático periférico descritas en la literatura son la infección por virus Herpes zoster y la diabetes mellitus.

ENDS 2010 ⁽²³⁾			La prevalencia de diabetes mellitus en adultos mayores (>60 años) es del 11%.
Prevalence and characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large community-Based Diabetic Population in the U.K.	Diabetes Care 34:2220–2224, 2011	Abbott y cols ⁽¹²⁾	El 30% de los pacientes con diabetes mellitus presentarán neuropatía dolorosa en algún momento de su vida.
Guías para el diagnóstico y el manejo del dolor neuropático: consenso de un grupo de expertos latinoamericanos	Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy 2009; 23(3): 261–81.	Acevedo JC et al. ⁽⁸⁾	La principal causa de dolor neuropático tanto localizado como difuso son las radiculopatías y los síndromes por atrapamiento

- Definición de la población

Estimación de población en SISPRO:

- Neuralgia post-herpética: se estimaron los casos de pacientes que durante el 2012 fueron manejados con diagnóstico principal CIE-10: G530 neuralgia post herpes zoster.
- Neuropatía diabética dolorosa: se estimaron los casos de pacientes que durante el 2012 fueron manejados con diagnóstico principal CIE-10: E10-E14, que implican diabetes mellitus. Se estimó la prevalencia de diabetes mellitus según la base de datos SISPRO basada en RIPS, comparando con la población con edad mayor a 60 años sobre la proyección de población para el 2012, donde se detectó una subestimación de casos, dada una prevalencia de diabetes mellitus reportada por RIPS de 5.5%. Se decidió ajustar el número de casos de diabetes mellitus para este grupo etario hasta 11%, conservando el valor reportado para la población etaria menor a 60 años, debido a la mayor prevalencia de diabetes tipo I en población de menor edad. Se estimó el número de pacientes con diabetes mellitus que presentarán dolor neuropático, usando el teorema de Bayes, como se muestra a continuación:

$$P(\text{NEU/DIA}) = P(\text{NEU}) * P(\text{DIA/NEU}) / P(\text{DIA})$$

Donde

P (NEU/DIA): probabilidad de tener neuropatía dado que es diabético
P (NEU): prevalencia de neuropatía en la población
P (DIA/NEU): probabilidad de tener diabetes dado que tiene neuropatía
P (DIA): prevalencia de diabetes

Para el cálculo se usaron los siguientes valores:

P (NEU) = 2, 5% (9)
P (DIA/NEU) = 30, 4% (8, 10)
P (DIA) = 9,6% (Estimada usando las prevalencia para diferentes grupos etarios)

Por lo tanto,
P (NEU/ DIA) = 7,88%

Decisión: a partir de la base de datos SISPRO se definió la población objetivo para las neuropatías localizadas con la información de los casos de neuropatías post herpéticas. La prevalencia de dolor neuropático, se calculó multiplicando la prevalencia de diabetes para los diferentes grupos de edad por 7,88%.

Tabla 10. Prevalencia estimada dolor neuropático post herpético

Categorías de edad	Prevalencia x 100000
De 19 a 26 años	7,637057974
De 27 a 44 años	22,02098957
De 45 a 59 años	63,3829954
De 60 y más	161,0965537

Tabla 11. Prevalencia estimada de neuropatía difusa

Categorías de edad	Prevalencia x 100000
De 19 a 26 años	133,3944958
De 27 a 44 años	645,7178012
De 45 a 59 años	1749,447087
De 60 y más	10923,72129

Tratamientos: se describen dos poblaciones. La población con neuropatía diabética (difusa) y la población con neuropatía post herpética (localizada). Las comparaciones se realizan en el escenario de terapia multimodal, es decir, con el supuesto de requerimiento de terapia combinada para el manejo del dolor neuropático. Cada comparación tiene en cuenta las dosis promedio dependiendo de las categorías edad: mayor o igual a 60 años y menores de 60 años. Estas dosis promedio se obtuvieron de la revisión de la literatura y la opinión de los expertos. Las comparaciones de las tecnologías se presentan de la tabla 12 a la 15.

- *Horizonte temporal*

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.

- *Perspectiva*

La perspectiva de este AIP corresponde al tercer pagador, que en este caso es el sistema General de Seguridad Social en Salud.

- *Costos y métodos de costeo*

Se estimaron costos directos asociados a las nuevas tecnologías, las tecnologías actuales y el manejo de los eventos adversos secundarios al uso de éstas. Para la estimación de los costos se usaron las siguientes fuentes:

- Manuales ISS 2001 más 30% y SOAT.
- SISMED 2012 para medicamentos.
- Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

A continuación se explica en detalle el procedimiento de cálculo de los costos.

Identificación: se estimaron los costos de los gabapentinoides, gabapentina o pregabalina en el manejo del dolor neuropático. En la identificación de los eventos generadores de costos se consultaron las guías latinoamericanas para manejo del dolor neuropático (8) y se consultó al grupo de expertos. Se revisó la información proveniente de las revisiones sistemáticas para el manejo del dolor neuropático con amitriptilina, gabapentina y pregabalina y otras revisiones sistemáticas sobre lidocaína en parches (15, 18-21).

Cantidad y frecuencia de uso: para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se utilizó como fuente de información la opinión de expertos en los casos donde no se contaba con información en la literatura revisada.

Valoración monetaria: la valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 y SOAT para los procedimientos y la información reportada por el SISMED 2012 y las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 para los medicamentos.

No se costearon eventos adversos por no poder cuantificar el impacto directo que tendrían en el sistema de salud. Los estudios presentan desenlaces sobre eventos adversos en términos de retiro del medicamento por evento adverso, suspensión del medicamento por cualquier causa, al menos un evento adverso, y desenlaces relacionados con somnolencia, mareo, edema periférico y alteraciones de la marcha.

A continuación se presenta el procesamiento realizado en cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis.

Manuales ISS 2001 y SOAT: los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS 2001 + 30%; y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2013 (\$19.650).

Se realizó una homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT.

Base SISMED: la metodología realizada para la estimación de los costos de los medicamentos a través de la base SISMED inicia excluyendo los medicamentos que se encuentran con topes de precio informado en las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC). Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas. Se estimó el costo por miligramo del medicamento. Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en excel que realiza el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde:

C= costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

ci= es el costo por dosis de la i-ésima presentación del medicamento, con i = 1, 2,..., n

ni= número de unidades reportadas para i-ésima presentación del medicamento, con i = 1, 2,..., n

N= total de unidades reportadas para el medicamento

Para los medicamentos con precio tope por miligramo, se usó la información reportada en las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013.

En las siguientes tablas se presentan los resultados de la estimación de los costos anuales asociados a la indicación gabapentina o pregabalina.

Tabla 12. Costo anual evaluación gabapentina

Descripción	Precio máximo	Precio mínimo	Precio medio	Fuente
Neuropatía Difusa				
Gabapentina mas opioide ≥ 60 años	4701195,62	557911,26	642471,54	SISMED
Gabapentina mas opioide < 60 años	8621295,62	902836,26	1091421,54	SISMED
Amitriptilina mas opioide ≥ 60 años	1585373,12	284982,51	287052,79	SISMED
Amitriptilina mas opioide < 60 años	1605630,62	287993,76	290794,04	SISMED
Paquete de atención dolor neuropático*	164431,5	68059,85	124925,53	SISMED
Neuropatía localizada				
Gabapentina mas lidocaína parche ≥ 60 años	10415253	3045457	3128677	SISMED
Gabapentina mas lidocaína parche < 60 años	14335353	3666322	3577627	SISMED

Descripción	Precio máximo	Precio mínimo	Precio medio	Fuente
Amitriptilina mas lidocaína parche \geq 60 años	7299430,5	2772528,25	2773258,25	SISMED
Amitriptilina mas lidocaína parche $<$ 60 años	7319688	2775539,5	2776999,5	SISMED
Paquete de atención dolor neuropático*	164431,5	68059,85	124925,53	SISMED

Tabla 13. Costo anual evaluación pregabalina

Descripción	Precio máximo	Precio mínimo	Precio medio	Fuente
Neuropatía Difusa				
Pregabalina mas opioide \geq 60 años	2452065,62	709021,26	710361,54	SISMED
Pregabalina mas opioide $<$ 60 años	2705595,62	831091,26	832431,54	SISMED
Amitriptilina mas opioide \geq 60 años	1585373,12	284982,51	287052,79	SISMED
Amitriptilina mas opioide $<$ 60 años	1605630,62	287993,76	290794,04	SISMED
Paquete de atención dolor neuropático*	164431,5	68059,85	124925,53	SISMED
Neuropatía localizada				
Pregabalina mas lidocaína parche \geq 60 años	8166123	3196567	3196567	SISMED
Pregabalina mas lidocaína parche $<$ 60 años	8419653	3318637	3318637	SISMED
Amitriptilina mas lidocaína parche \geq 60 años	7299430,5	2772528,25	2773258,25	SISMED
Amitriptilina mas lidocaína parche $<$ 60 años	7319688	2775539,5	2776999,5	SISMED
Paquete de atención dolor neuropático*	164431,5	68059,85	124925,53	SISMED

*El paquete de atención del dolor neuropático se costeo incluyendo una consulta al servicio de urgencias, una consulta a medicina general y 4 consultas con especialista por año. Este es un escenario conservador. Los expertos informaron que regularmente formulan con periodicidad mensual debido a que los gabapentinoides son no POS. Si el medicamento se incluyera en el plan de beneficios evitarían las consultas para reformulación.

Tabla 14. Costo anual evaluación gabapentina vs parche de lidocaína en dolor neuropático localizado

Descripción	Precio máximo	Precio mínimo	Precio medio	Fuente
Gabapentina ≥ 60 años	3136080	275940	359160	SISMED
Gabapentina < 60 años	7056180	620865	808110	SISMED
Lidocaína parche	7279173	2769517	2769517	SISMED
Paquete de atención dolor neuropático*	164431,5	68059,85	124925,53	
TOTAL	\$17.635.865	\$3.734.382	\$4.061.713	

Tabla 15. Costo anual evaluación pregabalina vs parche de lidocaína en dolor neuropático localizado

Descripción	Precio máximo	Precio mínimo	Precio medio	Fuente
Pregabalina ≥ 60 años	886950	427050	427050	SISMED
Pregabalina < 60 años	1140480	549120	549120	SISMED
Lidocaína parche	7279173	2769517	2769517	SISMED
Paquete de atención dolor neuropático*	164431,5	68059,85	124925,53	
TOTAL	\$9.471.035	\$3.813.747	\$3.870.613	

- *Modelo*

Datos del modelo:

- **Población objetivo:** adultos con dolor neuropático por neuropatía diabética y neuropatía post herpética. Terapia de primera línea.
- **Prevalencia:** se definió por categorías de edad (≥ 60 años y menores de 60 años) y se ajustó según el tipo de dolor neuropático: neuropatía diabética o neuropatía post herpética. Tablas 10 y 11.

- o Los datos de efectividad de las intervenciones se obtuvieron de revisiones sistemáticas de la literatura y algunos estudios primarios.
- o **Datos de seguridad:** no se costearon eventos adversos por no poder cuantificar el impacto directo que tendrían en el sistema de salud. No es posible costear con gabapentinoides aspectos relacionados con perfil de seguridad dados por menor interacción farmacológica respecto a la alternativa amitriptilina.
- o Los estudios previamente descritos presentan desenlaces sobre eventos adversos en términos de retiro del medicamento por evento adverso, suspensión del medicamento por cualquier causa, desenlaces relacionados con somnolencia, mareo, edema periférico y alteraciones de la marcha o la documentación de al menos un evento adverso. Si bien estos desenlaces pueden estar asociados a accidentes, caídas, entre otros, no es posible su cuantificación con las fuentes de datos consultadas.

Escenarios: las tasas de adopción de la tecnología se modelaron en el horizonte temporal a uno, dos y tres años. Estas tasas de adopción se modelaron como supuestos debido a que no se obtuvo información de la literatura para proyectarlas.

Para la construcción del escenario base se revisó en SISMED, encontrando en el mercado actual una distribución entre pregabalina y gabapentina del 65% y 35% respectivamente. No es posible desagregar la información sobre el uso exclusivo de estas tecnologías en el manejo de dolor neuropático teniendo en cuenta que también están indicados como anticonvulsivantes. Para el primer año se asume que estas dos tecnologías concentrarían el 70% del mercado.

RESULTADOS

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base (promedio) y escenarios planteados, se presentan en la tabla 16. Para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional incurriría en un gasto estimado de 242 mil a 276 mil millones de acuerdo con los supuestos de cada escenario.

Tabla 16 Impacto al presupuesto de la adopción de la pregabalina y gabapentina en el manejo de la neuropatía diabética

Escenarios	
Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 70%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 80%
\$ 242.096.074.886,58	\$ 276.681.228.441,80

Los resultados para la pregabalina y gabapentina en el manejo de neuropatía post herpética se presentan en la tabla 17. Para la financiación de estas tecnologías, el gobierno nacional incurriría en un gasto estimado de 5.500 mil a 6.286 mil millones de acuerdo con los supuestos de cada escenario.

Tabla 17. Impacto al presupuesto de la adopción de la pregabalina y gabapentina en el manejo de la post herpética

Escenarios	
Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 70%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 80%
\$ 5.500.865.777,40	\$ 6.286.703.745,60

En el manejo de la neuropatía diabética y pos herpética la terapia combinada de gabapentina o pregabalina asociadas a opioides o lidocaína conducen a un esfuerzo financiero para su adopción.

La inclusión de las nuevas tecnologías (gabapentina y pregabalina) se podría justificar como una mejora en la prestación de los servicios de salud, contribuyendo a la calidad de vida de los pacientes. Según la opinión de expertos estas tecnologías ya han ido desplazando a la alternativa de antidepresivos tricíclicos, particularmente por el mejor perfil de tolerabilidad del tratamiento y la posibilidad de realizar prescripciones más seguras en pacientes frecuentemente polimedicados.

Es necesario señalar las limitaciones relacionadas con la calidad de la evidencia de los estudios que soportan las recomendaciones:

1. La evaluación de la efectividad de las terapias para el manejo del dolor neuropático podría estar sobrestimada en aquellos estudios que excluyen pacientes no respondedores o que se excluyen del análisis por problemas de tolerabilidad.
2. No existen suficientes estudios que comparen las alternativas cabeza a cabeza con diseños robustos. El comparador tradicionalmente utilizado es el placebo, conduciendo a la necesidad de realizar comparaciones indirectas entre los tratamientos.
3. Existe heterogeneidad en los estudios por las definiciones utilizadas para evaluar los desenlaces, las poblaciones y las múltiples etiologías del dolor neuropático.

Finalmente es importante resaltar, para el caso de neuropatía pos herpética, que el parche de lidocaína no está incluido en el POS, por lo tanto el resultado del impacto corresponde al cambio de la amitriptilina por gabapentina o pregabalina, ya que el parche de lidocaína está tanto en la intervención nueva como en el comparador.

REFERENCIAS

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
2. Pain. International Federation of the Study of Pain. <http://www.iasp.org> [octubre 27 de 2013].
3. Eliav E, Herzberg U, Ruda MA, Bennett GJ. Neuropathic pain from an experimental neuritis of the rat sciatic nerve. *Pain*. 1999;83(2):169-82.
4. Ellis A, Bennett DL. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):26-37.
5. Wall and Melzack's. *Text Book of Pain*. Philadelphia, PA: Elsevier Editorial; 2013.
6. Tan T, Barry P, Reken S, Baker M, Group GD. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;340:c1079.
7. Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, García-Ramos G, Hernández-Jiménez S. Parámetros de práctica para el manejo del dolor neuropático. [Practice guidelines for neuropathic pain management]. *Rev Invest Clin*. 2006;58(2):126-38.
8. Acevedo JC, Amaya A, Casasola OL, et al. Guidelines for the diagnosis and management of neuropathic pain: consensus of a group of Latin American experts. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 2009; 23(3): 261-81
9. Díaz F MF. Dolor crónico nociceptivo y neuropático en población adulta de Manizales (Colombia). *Acta Med Colomb* 2011; 36: 10-17.
10. Cifuentes P, Hinestrosa F. Estudio Costo-Efectividad de lidocaina topica como adyuvante a Pregabalina y Gabapentina en dolor neuropático periférico en una IPS de Bogotá. <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/10336/4440/5/79983521-2.pdf>: Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario; 2011. [octubre 18 de 2013].
11. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911-20.
12. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011;34:2220-4.

13. Pharmacological Management of Neuropathic Pain. Pain Clinical Updates International Association for the Study of Pain. 2010;18, Issue 9:1-8.
14. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2013;11:CD010567.
15. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD008242.
16. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2009(4):CD007115.
17. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. Diabetes Care. 2012;35(12):2451-8.
18. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011(3):CD007938.
19. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009(3):CD007076.
20. Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a systematic review. Swiss Med Wkly. 2010;140(21-22):297-306.
21. Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5% lidocaine-medicated plaster vs other relevant interventions and placebo for post-herpetic neuralgia (PHN): a systematic review. Acta Neurol Scand. 2011;123(5):295-309.
22. Aguilera-Muñoz J A-CE, Carpio-Rodas A, Crump J, Díaz-Heredia F, Fernández CF et al. Guías de práctica clínica del dolor neuropático (II). 2005;Rev Neurol 2005; 40(5): 303-16.
23. Ojeda G OM, Ochoa LH. Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2010. Asociación ProBienestar de la Familia Colombiana PROFAMILIA; 2011.