

FARMAKOAK MIN NEUROPATIKORAKO: EGUNERATZEA

AURKIBIDEA

- ▶ SARRERA
- ▶ MIN NEUROPATIKOAREN DEFINIZIO BERRIA
- ▶ DIAGNOSTIKOA
- ▶ TRATAMENDUARI BURUZKO KONTSIDERAZIO OROKORRAK
- ▶ TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOAREN ERAGINKORTASUNA
- ▶ LEHEN AUKERAKO TRATAMENDUAK
- ▶ OPIOIDEAK: ZER EGINKIZUN DUTE?
- ▶ LIDOKAINA PARTXEAK
- ▶ AZALEKO KAPSAIZINA
- ▶ TERAPIA KONBINATUA

SARRERA

2007an, **INFAC buletin** batek min neuropatikoa (MN) arintzeko erabiltzen diren farmakoei buruz eskuragarri dagoen informazioa berrikusi zuen¹. Orduetik, MNaren armategi teraupertikoan berrikuntza handirik egon ez bada ere, farmako horien kudeaketa berrikustera eraman gaituzten zenbait inguruabar daude:

- Minaren lkerketarako Nazioarteko Erakundeak (IASP, ingelesezko siglengatik) berriro definitu du MNa.
- Ezagunak ziren zenbait printzipio aktiboren forma farmazeutiko berriak merkaturatu dira Espainian (kapsaizina partxeak, lidokaina partxeak).
- Farmako batzuen posizionamendua aldatu duten Berrikusketa Sistematikoa (BS) eta Praktika Klinikoko Gida (PKG) berriak argitaratu dira MNaren tratamenduaren inguruan, besteak beste, opioideei dagozkienak.
- Azken urteotan gorakada nabarmena egon da MNa tratatzeko erabiltzen diren sendagai batzuetan (gabapentina/pregabalina, lidokaina partxeak, opioideak...), eta sendagai horietako batzuk gomendatuta ez dauden indikazioetarako erabiltzen dira (*off-label*).

Honako buletin honen xedea da MNaren tratamendu farmakologikoan egon diren berrikuntzak erreparasatzea. Ez da kudeaketa ez farmakologikoari buruz hitz egingo.

MIN NEUROPATIKOAREN DEFINIZIO BERRIA

Duela urte batzuk arte, min neuropatikoa honela definitzen zen: «Nerbio-sistema zentral edo periferikoko lehen mailako lesio edo disfunzio batek eragindako edo sortutako mina».

2011n, IASPAk berriro definitu zuen min neuropatikoa, zehazki, honela: «Sistema somatosentsorialaren lesio edo gaixotasun batek maila zentral edo periferikoan sortutako mina». Ikus daitekeenez, «disfunzio» terminoa desagerrarazi zuten. Horrez gain, nerbio-sistemaren lesioa edo gaixotasuna espezifikoki sistema somatosentsorialari dagokiola zehaztu zuten².

Aldaketa horren xedea da klinikoei min neuropatikoa beste min mota batzuetatik bereizteko erraztasunak ematea, besteak beste, min nozizeptiborik (sistema somatosentsorialaren funtzionamendu normalarekin ematen dena) edo nerbio-sistemaren aldaketekin lotutako minetik bereizteko, adibidez, sensibilizazio zentraletik. Horrela, min neuropatikoaren kontzeptutik kanpo geratu ziren fisiopatologia ezezaguneko sindrome batzuk, besteak beste, fibromialgia, I. motako min erregional konplexuaren sindromea (aurretik distrofia erreflexu sinpatikoa izenez ezaguna) edo erradikulopatiarik gabeko lunbalgia kronikoa^{3,4}.

Minaren izaera eta min horren azpiko fisiopatologia ezagutzea garrantzitsua da tratamendurako estrategia egoki bat ezartzeko; izan ere, demostratua izan da sarritan MNaren aurkako sendagaik erabiltzen direla horretarako gomendatuta ez dauden egoeretan, bereziki osagai neuropatikoa ez denean behar bezala ezarri edo ez dagoenean osagai neuropatikorik³. Horrenbestez, minaren tratamendua sarritan ez da oso gogobegegarria, eta horrek eragin zuzena du pazienteen bizitzaren kalitatearen murrizketan.

DIAGNOSTIKOA³

Definizio berri horrek agerian jartzen du azterketa fisikoaren eta anamnesiaren garrantzia diagnostiko egoki bat egiteko. Diagnostiko horrek minaren eta sistema somatosentsorialaren gaixotasunaren arteko harremana ezartzea ahalbidetuko du, eta, gainera, minaren kokapena anatomikoki lesio neurologiko batekin bateragarria den ere konfirmatuko du.

PKGek ikuspuntu egituratua gomendatzen dute, zeinetan MNa ziurtasun-maila ezberdinekin konfirma daitekeen historiatic eta azterketa fisikotik ateratako datuetatik: posiblea, gertagarria edo behin-betikoa dira aipatutako maila horiek. Tratamenduari «gertagarria» mailan eman dakioke hasiera:

- Anamnesia: beharrezkoa da «posiblea» ziurtasun-mailarako. Lesio neurologiko esanguratsuaren historia iradokitzailea (zoster herpesa, nerbioaren lesio traumatikoa), min motaren deskribapena (erre edo ziztatu egiten du) edo gogortzea, inurritzea, etab. eta minaren distribuzioa.
- Azterketa klinikoa: beharrezkoa da «gertagarria» ziurtasun-mailarako. Aldaketa sentsorialak hautemateko probak (hipoalgesia, hipoestesia, alodinia) eta balioetsitako eskalak erabiltzea: eskala orokorrak minaren intentsitatea eta tratamenduarekiko erantzuna aztertzeko (adib., EVA), eskala espezifikoak

min neuropatikoaren eta nozizeptiboaren arteko bereizketa errazteko (MN4 eskala da erabiliena), eta baita bizitza-kalitatea neurtzeko ere (adib. SF36)⁵.

- «Behin-betiko» ziurtasun-maila konfirmatzeko testak (EMN, elektromiograma, etab.), baldin eta tratamendua orientatzeko beharrezkoak badira.

TRATAMENDUARI BURUZKO KONTSIDERAZIO OROKORRAK

MNaren tratamendu farmakologikoa gogobetegarria izatetik urrun dago; izan ere, pazienteen erdiak baino gutxiagok lortzen du onura esanguratsua¹. Kasu askotan, minaren arintze partziala baino ez da posible izango. Farmakoak osagai bat dira plan global baten barruan, eta plan horren xedea da pazientearen bizi-kalitatea eta gaitasun funtzionala hobetzea. Horregatik, garrantzitsua da pazientearekin helburu errealistak adostea, eta berak jakitea tratamenduak seguru aski bere mina «jasangarri» egiteraino bakarrik murriztu ahal izango duela^{3,6}.

Kudeaketak banakakoa izan behar du, eta kontuan hartu behar ditu pazientearen itxaropen eta lehentasunak, bere inguruabarrak (minaren larritasuna, bere bizitza-kalitatean eta eguneroko jardueretan duen inpaktua, komorbilitateak, etab.), baita aukera terapeutiko ezberdinek izan ditzaketen kontrako efektuak eta mina arintzen eta minari hobeto aurre egiten^{3,7} laguntzeko alternatiba ez farmakologikoen eskuragarritasuna ere (ariketa fisikoa, terapia kognitibo-konduktuala, etab.).

Tratamenduari erantzuten dioten pazienteak identifikatzeko, ezinbestekoa da eraginkortasunaren ebaluazioa barne hartuko duen proba terapeutiko bat egitea (minaren kontrola, funtzionaltasuna, bizitza-kalitatean duen inpaktua), eta epe laburreko onargarritasuna ere jaso beharko du proba horrek. Lehen mailako farmakoekin egindako proba terapeutikoa egiteko arrazoizko epea 3-8 astekoa izan liteke³. Dosi baxu batekin hasi eta apurka-apurka graduatu behar da onartutako dosi eraginkor minimoa lortu arte. Tratamendua ez bada eraginkorra, eten egin beharko litzateke eta beste tratamendu batekin probatu. Tratamendua erretiratzeko plana pazientearekin adostu behar da tratamenduaren hasieran, eta apurka-apurka egin behar da⁷.

Tratamendua mantentzea erabakitzen bada, aldian behin ebaluatu beharko da tratamenduarekin jarraitzeko beharra; izan ere, kasu batzuetan mina berez desagertu daiteke^{7,8}.

TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOAREN ERAGINKORTASUNA

2015ean, IASPEko min neuropatikoarekiko interes berezia duen taldeak (NeuPSIG) argitaratutako eta argitaratu gabeko ikerketekin BS eta metaanalisia⁹ bat egin zuen eskuragarri dauden tratamendu farmakologikoak (ahotik hartzeko edo azalean erabiltzekoak) MNa pairatzen duten pazienteengan ebaluatzeko, IASPen definizioaren arabera: herpes osteko neuralgia, polineuropatia diabetikoa eta ez diabetikoa, anputazio osteko mina, trauma edo kirurgia osteko min neuropatikoak, iktus osteko min zentrala, bizkarrezur-muineko trauma batek eragindako mina eta esklerosi anizkoitzari lotutako mina. Aparte kontsideratu zen trigeminoaren neuralgia, hautazko tratamendua karbamazepina dela ezarrita dagoelako^{4,6,7}.

Gutxienez hiru asteko iraupeneko 229 saiakuntza aztertu ziren. Saiakera horien % 55 polineuropatia diabetikoaren eta herpes osteko neuralgiaren ingurukoak izan ziren. Lehenengo eraginkortasun-neurri gisa minaren intentsitatea arintzeko (% 50 edo % 30, edo gutxienez, arintze moderatua) tratatu beharreko paziente kopurua (NNT) aplikatu zen. NNTa plazeboarekin (edo dagokion konparatzailearekin) lortutakoa baino emaitza positibo bat gehiago lortzeko tratatu beharreko pazienteen kopurua litzateke. Dena den, kontuan hartu behar da plazeboaren erantzuna altua dela ikerketetan (% 18-28 plazeboarekin eta % 35-50 tratamendu aktiboarekin), eta aldatu egiten dela MN motaren arabera. Gainera, tratamenduaren hautaketa ezin da soilik kopuru horietan oinarritu, ezberdintasunak baitaude ikerketen diseinu eta kalitatean. Are gehiago, aztertutako saiakera konparatiboetan ez zen ezberdintasunik aurkitu eraginkortasunari eta segurtasunari dagokionez^{3,9}.

Plazeboari dagokion erantzuna apala izan zen (4-10 bitarteko NNTa), eta tratamenduak ondorio kaltegarriengatik uzteak nahiko ohikoak izan ziren (11-25 bitarteko NNHa edo ondorio kaltegarriengatik tratamendua bertan behera uzteko kasu bat izateko tratatu behar diren pazienteen kopurua) (ikus 1. taula). Orokorrean, ez zen ebidentziarik aurkitu farmakoa MN espezifikoren bat tratatzeko bereziki eraginkorra izateari dagokionez. Errefraktarioagoak direla dirudi GIBarekin eta erradikulopatiarekin erlazionatutako neuropatiak eragindako minak metaanalisia honetan landutako beste MN mota batzuk baino⁹.

1. taula: NeuPSIGren metaanaliaren emaitzak eta farmakoak min neuropatikorako erabiltzeko gomendioak⁹

Sendagaia	Posologia	NNT (KT % 95)	NNH (KT % 95)	Erabilera-gomendioak
Gomendio sendoa erabiltzeko				
Gabapentina	1.200-3.600 mg/egun 3 dositan	6,3 (5,0-8,3)	25,6 (15,3-78,6)	1. aukera
Pregabalina	300-600 mg/egun 2 dositan	7,7 (6,5-9,4)	13,9 (11,6-17,4)	1. aukera
SNBI (*)	60-120 mg/egun 1 dositan	6,4 (5,2-8,4)	11,8 (9,5-15,2)	1. aukera
ATZ (**)	25-150 mg/egun 1-2 dositan	3,6 (3,0-4,4)	13,4 (9,3-24,4)	1. aukera
Gomendio ahula erabiltzeko				
Kapsaizina partxeak % 8	1-4 partxe minduta dagoen eremuan 30-60 minutuz 3 hilean behin	10,6 (7,4-18,8)	EE	2. aukera (MN periferikoa)
Lidokaina partxeak % 5	1-3 partxe egunean minduta dagoen eremuan, gehienez ere 12 orduz	Daturik ez	Daturik ez	2. aukera (MN periferikoa)
Tramadola	200-400 mg eguneko 2-3 dositan	4,7 (3,6-6,7)	12,6 (8,4-25,3)	2. aukera
Opioide nagusiak	Banakako titulazioa	4,3 (3,4-5,8)	11,7 (8,4-19,3)	3. aukera
A toxina botulinikoa (larruazalpekoa)	50-200 unitate mindutako eremuan 3 hileroko	1,9 (1,5-2,4)	EE	3. aukera; arreta espezializatuak erabiltzeko (MN periferikoa)

Ez erabakigarritzat jo ziren tapentadola, beste antiepilektiko batzuk, SBIS, kapsaizina krema eta terapia konbinatua, beren emaitzak ez zetozelako bat.

(*) duloxetinarako dosi-maila (gehien ikertu dena)

(**) amitriptilina eta beste batzuk

ATZ: antidepresibo triziklikoak; SNBI serotonina eta noradrenalinaren berrartzeen inhibitzaileak; NNT: tratatu beharreko paziente kopurua; NNH: kalteku beharreko paziente kopurua; EE: ez esanguratsua;

BS honen bitartez eta GRADE sailkapena erabiliz, honela eguneratu ditu NeuPSIGak MNaren tratamendu farmakologikorako ematen dituen gomendioak:

- **Lehen aukerakoak**, gomendio sendoa erabiltzeko: antidepresibo triziklikoak (ATZ), serotonina eta noradrenalina berrartzearen inhibitzaileak (SNBI, bereziki duloxetina), gabapentina eta pregabalina. 65 urtetik gorakoengan erabiltzerakoan aintzat hartu behar dira ATZen erabilera-neurriak.
- **Bigarren aukerakoak**, gomendio ahula erabiltzeko: tramadola (onargarritasuna edo segurtasuna baxua-goia delako); lidokaina partxeak % 5 eta kapsaizina partxeak % 8 MN periferiko lokalizatuan (efektua txikia bada ere, pazienteen onargarritasuna handiagoa da, eta nahiago dituzte).
- **Hirugarren aukerakoak**, gomendio ahula erabiltzeko: opioide nagusiak (bereziki oxikodona eta morfina) eta A toxina botulinikoa. Honako arrazoi hauengatik eman da aipatutako gomendioa: opioideak erabiltzeak segurtasun-arazoak dakartza berarekin, eta A toxina botulinikoaren kasuan, aldiz, baxua da ebidentziaren kalitatea.

LEHEN AUKERAKO TRATAMENDUAK

NeuPSIGek lehen aukerako farmako kontsideratzen dituenen inguruan emandako gomendioak bat datoz beste PKG batzuetan emandakoekin, besteak beste, NICEk (Osasunaren eta Arretaren Bikaintasunerako Institutu Nazionalak) eta Minaren Kanadako Elkarreak^{6,7} emandakoekin.

- **ATZen** onura nagusia beren kostu baxua eta egunean dosi bakarra hartu beharra da, baina somnolentzia sor dezakete eta ondorio kaltegarri antikolinergikoak dituzte (aho lehorra, idorria, gernu-debekua), eta, beraz, gaizki onartzen dituzte pertsona zaharrek. Amitriptilinarekin kasuan ebidentzia handiagoa bada ere, nortriptilinarekin egindako zenbait ikerketek erakutsi dute badaudela ondorio antikolinergiko gutxiago dituzten eta hobeto onartzen diren farmako batzuk. Dena den, ATZen toxikotasun kardiakoak direla eta, sendagai horiek ez hartzeko gomendioa egiten zaie arritmia-historiak dituzten pazienteei. ATZak ez baldin badira eraginkorrak edo ez baldin badira onartzen, SNBI bat (duloxetina) edo gabapentinoideak⁶ hartzeko aukera kontsideratzea gomendatzen da.
- **SNBIen** barruan, duloxetina da ebidentziarik handiena duen farmakoa, eta, horrenbestez, baita farmakorik gomendatuena ere, nahiz eta ikerketa gehienak neuropatia diabetikoan zentratu diren. Ohiko dosia 60 mg/egun da. Izan ere, 120 mg-ko dosiarekin kontrako efektu gehiago dago eta ez dago onura gehigarririk. Benlafaxinarekin erabilera sustatzen duten ikerketa gutxiago dago, eta ez du onartutako indikaziorik⁸⁻¹⁰.
- **Gabapentina eta pregabalina** antzekoak dira ekintza-mekanismoari eta ondorio kaltegarrien profilaria dagokionez. Pregabalinarekin alde esan behar da 2 aldiz/egun pautari jarraikiz hartzen dela eta farmakozinetika lineala duela. Biek ala biek dituzte elkarrekintza-profil baxuak, baina giltzurrunen funtzioaren menpe daude, eta, beraz, dosiak murriztu behar dira giltzurrun-gutxiegitasuna duten pertsonengan. Gainera, mendekotasuna eta abusu-jokabideak eragin ditzakete^{6,11}.
Gabapentinoideen kontsumoa nabarmen handitu da azken urteotan hainbat indikazio direla bide, barne hartuta lunbalgia kronikoa¹¹. Orokorrean, onartu egiten da beheko gorputz-adarrei eragiten dien minak MNa dagoela adierazten duela. Hala ere, kasu gehienetan inespezifikoa izateaz gain, min erradikularrekin bateraezina da, eta zeinu sensorialak dituen erradikulopatia mingarriak baino ez lituzke beteko MNaren behin-betiko diagnostikoa¹² egiteko baldintzak.
Duela gutxi argitaratu dira gabapentinoideek erradikulopatia duten edo ez duten lunbalgietan erakutsitako eraginkortasuna ebaluatzen duten hiru BS. Berrikusketa horietako bitan^{12,13} ondorioztatzen da gabapentinoideak lunbalgia kronikoetan erabiltzeko ebidentzia mugatua edo behar ez bestekoa dela, eta hirugarrenak¹⁴, berriz, kalitate moderatu-altuko ebidentzia dagoela dio konbultsioen kontrako sendagaiak erradikulopatia duen edo ez duen lunbalgia tratatzeko eraginkorrak ez direla esateko. Ostera, ebidentzia nahikoa dago kontrako gertaerak izateko arrisku handiagoa dutela esateko, bereziki opioideekin konbinatzerakoan (ikus tratamendu konbinatuaren apartatua).

OPIOIDEAK: ZER EGINKIZUN DUTE?

- **Tramadolak**, agonista eta opioide ahul gisa duen jardueraz gain, serotoninina eta noradrenalina berrartzea inhibitzen du. NeuPSIGaren BSak ebidentzia moderatua aurkitu du MNa tratatzerakoan duen eraginkortasunaren inguruan, baina bere onargarritasun- eta segurtasun-maila baxuagoak direla eta, bigarren aukerako tratamendu gisa erabiltzeko gomendioa ematen da⁹.
- Opioide nagusiei dagokienez (**morfina eta oxikodonaren** inguruan egin dira ikerketa gehienak), NeuPSIGak hirugarren mailako tratamendu gisa erabiltzeko gomendioa eman du, bereziki segurtasunari lotutako arazoengatik. NICE gidak⁷, ostera, morfina eremu espezializatutik kanpo ez erabiltzea gomendatzen du, eta 2017ko eguneratze bibliografikoan ez zuen ebidentzia nahikorik aurkitu emandako gomendioak eguneratzeko¹⁵.

Opioide guztien kasuan esan daiteke ez dagoela onurak epe luzera mantentzen direlako ebidentzia nahikorik; ostera, gero eta ebidentzia gehiago dago denbora luzez erabiltzeari lotutako arriskuei buruz, bereziki abusuari, menpekotasunari eta gaidosiari buruz. Egun min kroniko ez-onkologikoak opioideak erabiliz tratatzeari buruzko PKG nagusiek¹⁶⁻¹⁸ beste tratamendu analgesiko batzuei erantzuten ez dieten kasuetan erabiltzea gomendatzen dute, betiere gomendio jakin batzuei jarraikiz. Honako hauek azpimarra daitezke:

- Abusu-arriskua tratamendua hasi aurretik ebaluatzea, horrela menpekotasun-historia edo egonkortu gabeko patologia mentalak dauzkaten pazienteengan ez erabiltzeko.
- Tratamenduari «proba terapeutiko» batekin ematea hasiera (4 aste-3 hilabete) eta aurrera jarraitzea soilik minaren edo funtzionaltasunaren hobekuntza dokumentatu baldin badaiteke.

- Agindutako dosia minimo eraginkorrera mugatzea, eta morfina edo baliokidearen 90 mg baino gehiago ez ematen saiatzea.
- Tratamenduaren eraginkortasuna eta ondorio kaltegarriak jarraipen-bisita bakoitzean ebaluatzea, eta apurka-apurka bertan behera uztea onura/arriskuaren balantzea kontrakoa denean.

Tapentadolak, jarduera opioidea izateaz gain, noradrenalina berrartzea inhibitzen du, eta era berezitan kontsideratu da BSetan. Saiakuntza batzuk egin dira sendagai horren inguruan, batez ere neuropatia diabetikoaren arloan, baina emaitzak kontraesankorrak izan dira. Egindako saiakuntza horiek ohikoa ez den metodologia bat darabilte (*enrichment trial*), eta ebidentzia ahula eta ez erabakigarria dela kontsideratzen da^{9,19}.

LIDOKAINA PARTXEAK

Azken urteotan gorakada nabarmena egon da EAEko lidokaina partxeen kontsumoan. 2017an eta 2018an errezeta bidezko gastua gehien handitu duen printzipio aktiboa da lidokaina transdermikoa, eta bere kostu altuak (2017an 12,5 milioi euro baino gehiago EAEn) OSNaren finantzaketa jasotzeko bisa bat ezartzera eraman ditu osasun arloko agintaritzak 2018ko azaroaren 1etik aurrera.

Lidokaina partxeek eragin bikoitzeko mekanismoa dute: alde batetik, zabaldutako lidokaina farmakologikoaren jarduera, eta, bestetik, hipersentikortasuna duen eremua babesten duen hidrokeleko aposituaren jarduera mekanikoa²⁰. Nahiz eta baimendutako erabilera bakarra gaur egun herpes osteko neuralgiak eragindako minaren arintze sintomatikoa izan, 2018ko irailean 20.000 preskripziotik gora zeuden Presbiden. Horrek iradokitzen duena da beste min mota asko tratatzeko erabiltzen dela (*off-label* erabilera). Dena den, orain arte eskuragarri dagoen ebidentziak ez du min mota ezberdinetan duen funtzio terapeutikoa argi ezartzeko aukerarik ematen²¹.

Cochrane-ren²² BS bat eta NeuPSIG⁹ taldeak egindako metaanalisisa bat datoz lidokainaren inguruko ebidentziaren kalitatea baxutzat jotzean. Horrexegatik, lidokaina partxeei 2. aukerako tratamendu estatusa eman die NeuPSIGek MN periferikoa dagoen kasuetan erabiltzeko. Izan ere, ebidentzia ahula da, eta efektuen eragina ezezaguna, baina kontuan hartzen dira onargarritasun-tasa altuagoak dituztela eta pazienteek nahiago dituztela (gomendio ahula). Inguruabar batzuetan hautazkoak direla uste du, bereziki paziente zaharren edo hauskorren⁹ kasuetan, segurtasun-arazoak edo 1. aukerako tratamenduek dituzten ondorio kaltegarriak direla medio.

MNaren inguruko NICE gidak ez du lidokaina topikoaren erabilerari buruzko gomendiorik ematen, eta 2017ko berrikuspen bibliografikoan ez zuen ebidentzia nahikorik aurkitu eguneratze bat egiteko eta lidokaina topikoa erabiltzeko gomendioren bat emateko^{7,15}.

Beste min mota batzuen inguruan (muskuloesketikoa, kirurgia ostekoa, etab.) muga asko dituzten ikerketa txikiak baino ez daude eskuragarri, eta ez dute lidokaina partxeen²¹ ohiko erabilera justifikatzen.

Segurtasuna²⁰

Orokorrean, ondo onartzen dira lidokaina partxeak, eta ondorio kaltegarriak aplikazio-eremuko erreakzioetara mugatuta daude. Ondorio kaltegarri sistemikoak izateak oso probabilitate baxua du, baldin eta apositua behar bezala erabiltzen bada, lidokainaren absortzio sistemikoa oso baxua delako. Hala ere, ez daukagu produktu horiek azalean duten metabolismoaren inguruko informaziorik, eta demostratu da lidokainaren metabolitoetako bat genotoxikoa eta kartzinogenoa dela arratoientzat, eta baita bigarren mailako metabolitoak mutagenoak direla ere. Ez dakigu aurkikuntza horren garrantzi klinikoa noraino iristen den, baina ekoizleak ohartarazi egiten du epe luzerako tratamendua onura terapeutikoa bakarrik justifikatzen duela.

Kontu handiz erabili behar da I. motako sendagai antiaritmikoak eta beste anestesiko lokal batzuk hartzen dituzten pazienteengan, eta baita bihotz-, giltzurrun- edo gibel-gutxiegitasuna duten pazienteengan.

Aholku praktikoak²³

Tratamenduaren hasieran partxeen indikazioa eta aplikazio-tokia historio klinikoan zehaztea gomendatzen da, eta baita eskala analgesiko baten bitartez minaren intentsitatea ebaluatzea ere, horrela tratamenduari erantzuna ebaluatu ahal izateko beranduago.

Kasu guztietan da garrantzitsua konprobatzea pazienteak behar bezala ari dela apositua erabiltzen (gehienez ere 3 partxe, ez dira egunean 12 orduz baino gehiagoz mantendu behar eta apositu horren ondoren beste bat jarri aurretik gutxienez 12 orduz egon behar da apositurik gabe). Era berean, tratamenduari erantzuna 2-4 aste beranduago ebaluatu behar da berriro. Erantzuna bi astetan ikusten da normalean; hortaz, 4 astetan ez baldin bada eraginkorra, tratamendua erretiratu egin behar da.

Pazienteak tratamenduari erantzun badio eta partxeak mina arindu badu, aldi behin partxerik gabeko 24 orduko tarteak egiten saia daiteke, nahi izatekotan babes fisiko bat bakarrik jarritz, horrela tratamenduaren beharra ebaluatzeko edo erabilitako partxe kopurua murriztu daitekeen edo apositurik gabeko tarte handi-

tu daitekeen erabakitzeko. Lidokaina transdermikoak eraginkorra baldin bada, analgesia konkomitantea murrizteko aukera balora daiteke.

Lidokaina topikoaren beste formulazio batzuk

Lidokaina krema edo gel formatuetan aztertu dituzten lanek oso paziente gutxi dituzte, eta ez dira nahikoak sendagai horiek min neuropatikoari aurre egiteko erabiltzea sustatzeko²². Espainian eskuragarri dauden aurkezpen-formatuek (krema % 4 eta lidokaina krema % 2,5 gehi prilokaina % 2,5 –EMLA krema–) gainazaleko prozedura kirurgikoetan, puntzioetan eta beste batzuetan azalaren edo mukosaren azaleko anestesia gisa erabiltzeko baino ez daude indikatuak. Ez dakigu lidokaina partxeen alternatiba finantzatu gisa erabilgarri izan daitezkeen partxeen eraginkortasuna demostratu duten pazienteengan. Era berean, ez dakigu zein izango litzatekeen min kronikoaren kasuan aplikatzeko modurik eraginkor eta segurua (kopurua, egunean zenbat aldiz, esposizio-denbora, oklusioa, etab.). Izan ere, partxeekin ez bezala, lidokaina ez da era kontrolatua askatzen krema formatuan. Gainera, aintzat hartu behar da EMLA[®] produktua azaleko eremu handietan aplikatu zuten paziente batzuek metahemoglobinemia kasuak izan zituztela deskribatu dela (AEMPSen alerta 2012/08).

AZALEKO KAPSAIZINA

Kapsaizina txile piper minetatik eratorritako alkaloide bat da. MNaren tratamendurako kontzentrazio baxuko krema-formatuan (% 0,075) eta kontzentrazio altuko partxe-formatuan (% 8) saltzen da. Larruazalaren gainean jartzen denez, hasieran nozizeptoreen sentikortasuna handitzen du, baina jarraian desentikortze iraunkorra dator kontzentrazio baxuko kapsaizina behin eta berriz aplikatuz (<% 1) edo behin bakarrik aplikatuz kontzentrazio-tasa altuko kapsaizina (% 8)⁶.

Kapsaizina kremaren onuraren inguruko ebidentzia kontraesankorra da, eta, beraz, gomendio ez erabakigarria duten farmakoen zerrendan dago NeuPSIGren BSan. Kapsaizina kremaren onura albo-ondorio sistemikoen absentsian, sendagaien arteko interakzioen gabezia eta aplikatzeko erraztasunean datza. Aldiz, ondorio kaltegarri lokalak (erremina, eritema, pruritoa, etab.) eta sendagaiaren eraginkortasun baxua dira muga nagusiak⁹. Autore batzuek produktu horren erabilera kontsideratzen dute MN lokalizatua dagoen kasuetan, ahotiko tratamenduak ez direnean onartu edo erabili nahi ez direnean^{7,8,24}.

Kapsaizina partxeak % 8 emandako kapsaizina kopurua handitzeko garatu ziren, kapsaizina arin emateak tolerantzia hobetuko zuela uste baitzen; izan ere, larruazaleko nozizeptoreak arin-arin «neutralizatzen» dira²⁵. Partxe horien kapsaizina-kontzentrazioa kremarena baino ia 100 aldiz handiagoa da.

NeuPSIGek ebidentzia-kalitate altuko emaitzak lortu zituen kapsaizina partxeei dagokienez bere BSan. Hala ere, 2. aukerako tratamendu gisa proposatzen ditu MN periferiko lokalizatuen kasuetarako; izan ere, eragina txikia da, sendagaia emateko baldintza bereziak daude eta segurtasun-arazo potentzialak daude epe luzerako erabilerarekin (oraindik ez da ezarri zein den behin eta berriro aplikatzeak epe luzera izan dezakeen segurtasuna, bereziki epidermisko nerbio-zuntzen endekapenari dagokionez. Horrek guztiak neuropatia progresiboaren kezka dakar berarekin)⁹. Gainera, kostu altua ere desabantaila bat da.

Beranduagoko Cochrane BS batek ere aurkitu zuen kapsaizina % 8ko partxeek hainbat MN periferiko motatan eragin onuratsua izan dezakeela. Alabaina, ebidentzia horren kalitatea moderatua edo oso baxua zela kontsideratu zen²⁵.

Kapsaizina partxeak arreta espezializatuko eremutik kanpo erabili behar EZ diren tratamenduen zerrendan dago NICE gidaren arabera⁷. Oso baldintza kontrolatuetan aplikatu behar dira (mediku batek edo osasun arloko profesional batek mediku baten zaintzapean eman behar ditu), eta partxeak jarri aurretik anestesiko lokal bat aplikatu behar da erremin-sentsazio handia eragiten dutelako. Hiru aste igaro daitezke eragina nabaritzen hasi arte. Tratamendua hiru hilero errepika daiteke, pazientearen sintomen arabera²⁶.

BESTE TRATAMENDU BATZUK⁹

Karbamazepina da trigeminoaren neuralgia tratatzeko hautatutako farmakoa, baina eskasa da beste MN batzuetan duen ebidentzia. Epilepsiaren aurkako beste sendagai batzuekin egindako ikerketa gehienek (topiramatoa, lamotrigina, balproatoa, lebetiracetama...) emaitza negatiboak izan dituzte.

Horrez gain, kannabinoideen funtzioa ere ez dago argi. NeuPSIGek kannabinoideen erabileraren aurkako gomendio ahula ematen du, nahiz eta esklerosi anizkoitzari lotutako neuropatiaren kasuan emaitza positiboak eman dituen ikerketa bat egon.

A toxina botulinikoak funtzioaren bat izan lezake arreta espezializatuko eremuan neuropatia periferiko lokalizatuko hirugarren aukerako tratamendu gisa.

TERAPIA KONBINATUA

Paziente askok ez dute mina behar beste arintzea lortzen monoterapiaren bitartez, edo ez dituzte farmakoak beren gehienezko dosietan onartzen. Horregatik, nahiz eta terapia konbinatuaren inguruko ebidentzia oso oparoa ez izan, ohikoa da (hala gomendatzen da PKG batzuetan) jarduera-mekanismo ezberdinak dituzten bi farmako konbinatzea monoterapiaren erabilitako dosiak baino dosi baxuagoetan minaren kontrola lortzeko, ondorio kaltegarriak murrizteko edo aurreko biak lortzeko^{27,28}.

NeuPSIGen BSak⁹ tratamendu konbinatua eta monoterapia konparatzen dituzten 7 saiakuntza kliniko aztertu ditu. Lortutako emaitzak kontraesankorrak direnez, gomendioa ez erabakigarria dela ondorioztatu da. Dena den, autoreek baieztatu egin dute pregabalina edo gabapentina eta duloxetina edo ATZekin konbinatzea alternatiba bat dela monoterapiaren dosi moderatuei erantzuten ez dieten pazienteei dosia handitzea saihesteko.

Beranduago, Danimarkako aditu talde batek konbinaketa-serie gomendagarrien zerrenda bat²⁸ ezarri zuen ebidentzia berrikusi ondoren eta Delphi metodologiari jarraikiz.

- **Pregabalina edo gabapentina ATZekin:** mina behar beste arintzea lortzen ez duten edo monoterapiaren farmakoren baten dosi altuak onartzen ez dituzten pazienteen kasuan izan daiteke erabilgarria. ATZen efektu lasaigarriengatik loaren alterazioa dagoenean ere izan daiteke erabilgarria.
- **Pregabalina edo gabapentina SBNlekin:** nahiko ondo dokumentatutako konbinazioa da, eta, adituen aburuz, minaren kontrola hobetzeaz gain, hobetu egiten ditu ondorio kaltegarriak monoterapiarekin alderatuta.
- **Pregabalina, gabapentina edo ATZak opioideekin:** sarritan erabiltzen da praktika klinikoan, eta konbinaketa horren eraginkortasunaren inguruko ebidentzia ona dago. Dena den, pregabalina edo gabapentina opioideekin konbinatuta, batez ere azken horiek dosi altuetan erabiltzen badira, NSZko depresioarekin lotutako ondorio kaltegarriak pairatzeko arriskua handitzen da (somnia, sedazioa, arnas-depresioa)^{29,30}.
- ATZ eta SBNIren arteko konbinaketaren inguruko ebidentzia ez da nahikoa, praktika klinikoan sindrome serotoninergikoa sufritzeko arriskua dagoen arren erabiltzen dela egia bada ere.

Lokalizatutako minari dagokionez, ahotiko medikazioaren eta partxeen arteko terapia konbinatua kontsidera daiteke. Beste konbinaketa batzuetarako ez da gomendioa ematea ahalbidetzen duen ebidentzia nahikorik aurkitu.

Farmakoak konbinatzerako orduan, bereziki garrantzitsua da dosia egokitzea; izan ere, ondorio kaltegarriak gainjarri egiten dira, eta MNa patologia aldakorra da. Praktikan, konbinazioa bigarren farmako bat gehituz edo terapia sekuentzialaren bitartez egin daiteke. Hau da, lehen farmakoaren dosia titula daiteke ondorio kaltegarriak agertu edo eragina nahikoa ez delako mugatuta geratzen den arte, eta orduan gehi daiteke bigarren farmakoa titulu motelarekin. Beste aukera bat da bi farmakoak onartutako dosi altuenera iritsi arte aldi berean titulatzeko. Horrela, dosien banaketa orekatuagoa da²⁸.

PKGetan ez da 2 farmako baino gehiagoren tratamendu konbinatuari buruzko ikerketa edo gomendiorik aurkitu, baina horrelako tratamenduak erabiltzea ez da arraroa. Kasu horietan potentzialki ez-eraginkorrak izaten ari diren farmakoaren preskripzioan atzera egitea baloratu behar da, horrela interakzioak eta ondorio kaltegarriak ekiditeko.

FUNTSEZKO IDEIAK

- Min kroniko mota guztiek ez dute osagai neuropatikorik.
- Farmakoak mina arintzeko plan orokor eta individualizatu baten parte dira.
- Farmako bidezko tratamendua eraginkorra da MNa duten pazienteen erdiekin baino gutxiagorekin.
- Kasu askotan arintze partziala lortzea baino ez da posible izango.
- Tratamenduari erantzuten dioten pazienteak identifikatzeko, ezinbestekoa da 3-8 astez proba terapeutiko bat egitea tratamenduaren eraginkortasuna eta onargarratasuna baloratzeko.
- Trigeminoaren neuralgiaren kasuan salbu (karbamazepina), ez dago MN mota espezifikotik bereziki eraginkorra den inongo farmakoren inguruko ebidentziarik.
- MNa tratatzeko lehen mailako tratamendurako farmakoak ATZak, SBNiak (duloxetina) edo gabapentinoideak dira.
- Opioiden nagusiak (morfina eta oxikodona) hirugarren aukerako farmako kontsideratzen dira beste farmako batzuei erantzuten ez dieten pazienteen kasuetan.
- Azaleko tratamenduak (lidokaina eta kapsaizina partxeak) bigarren aukerako farmako gisa proposatzen dira MN periferiko lokalizatua tratatzeko ahotiko tratamenduak onartzen ez direnean edo erabili nahi ez direnean.

Ekerrak ematen dizkiogu Borja Mugabure Bujedori (Donostia Unibertsitate Ospitaleko Anestesia eta Bizkortzeko Zerbitzuko Minaren Unitatea) testua berrikusteagatik eta egin dituen iruzkin eta proposamen egokiengatik.

BIBLIOGRAFIA

1. Actualización en el tratamiento del dolor neuropático. INFAC. 2007. Vol 15 (3). Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2007/es_def/adjuntos/infac_v15_n3.pdf
2. IASP Terminology. Disponible en: <http://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Neuropathicpain>
3. Neuropathic pain: diagnosis and treatment today. NPS Medicinewise News. March 2018. Disponible en: https://cdn0.scrvt.com/08ab3606b0b7a8ea53fd0b40b1c44f86/07f7c27169bb23c8/1d249d6217dd/NPS1992_MW_News_NP_v2.pdf
4. Murnion BP. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. Aust Prescr. 2018;41:60-63. Disponible en: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/neuropathic-pain-current-definition-and-review-of-drug-treatment>
5. Martínez-Salio A, Gómez A, Ribera MV, Montero J, Blanco E, Collado A, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. Med Clin. 2009;133(16):629-636.
6. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag. 2014; 19 (6):328-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273712/pdf/prm-19-328.pdf>
7. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Clinical guideline [CG173]. London: National Institute for Health and Care Excellence, (UK). November 2013. Last updated: February 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/evidence/full-guideline-pdf-191621341>
8. Feldman EL, McCulloch DK. Treatment of diabetic neuropathy. In: UpToDate, Mentzer WC (ed) UpToDate. Waltham, MA. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-neuropathy?search=diabetic%20neuropathy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
9. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015; 14:162-73. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1474-4422%2814%2970251-0> Appendix: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1474442214702510-mmc1.pdf>
10. Pain Management and Opioids. RxFiles Newsletter (Fall 2017). Disponible en: <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/Opioids-Pain-2017-Newsletter.pdf>
11. Gabapentina y pregabalina: entre el uso y el abuso. INFAC. 2014; Vol 22 (4): 18-22 Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2014a/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_4_Gabapentina_Pregabalina_es.pdf
12. Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, AlAmri R, Kamath S, Thabane L, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS Med. 2017;14: e1002369. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002369>
13. Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2017;166:480-492. doi:10.7326/M16-2458. Disponible en: https://mfprac.com/web2018/07/literature/literature/Orthopedics/LS-Strain1_Chou.pdf
14. Enke O, New HA, New CH, Mathieson M, McLachlan J, Latimer J et al. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2018;190:E786-93. doi: 10.1503/cmaj.171333. Disponible en: <http://www.cmaj.ca/content/cmaj/190/26/E786.full.pdf>
15. Surveillance proposal consultation document June 2017 – Neuropathic pain in adults (2013) NICE guideline CG173 Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG173/documents/surveillance-review-proposal>
16. Dowell et al. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016. MMWR Recomm Rep 2016; 65:1. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/pdfs/rr6501e1.pdf>
17. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ. 2017;189(18):E659-E666. Disponible en: <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/guidelines.html>
18. Socidrogalcohol. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Valencia, 2017. Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUIA_Buen_uso_opioides_Socidrigalcohol.pdf
19. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfogel JM, Nesbit SA, Yeh H, Chelladurai Y, Feldman D, Wilson LM, Robinson KA. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy. Comparative Effectiveness Review No. 187. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00006-I.) AHRQ Publication No. 17-EHC005-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; March 2017. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442335/pdf/Bookshelf_NBK442335.pdf
20. Ficha técnica Versatis®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71848/FT_71848.html
21. Lidocaína 5% apósito. Criterios de uso y recomendaciones en SACYL. Sacylite. 2018, nº1. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portal-medimento/es/cim-sacyl/publicaciones/sacylite>
22. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 7. Art. No.: CD010958. DOI: 10.1002/14651858.CD010958.pub2. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010958.pub2/media/CDSR/CD010958/CD010958_standard.pdf
23. NHS. Lidocaine Medicated Plaster. Level 3 Review Guidance. Disponible en: <https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/06/Generic-Lidocaine-Patch-Review-Guidance-v3.docx>
24. Bajwa ZH, Ortega E. Postherpetic neuralgia. In: UpToDate, Mentzer WC (ed) UpToDate. Waltham, MA (Accessed on September 2018)). Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/postherpetic-neuralgia>

«INFAC buletina argitalpen elektronikoko bat da, eta EAEko osasun profesionalei dohain banatzen da. Buletin honen helburua medikamentuen erabilera arrazionala sustatzea da biztanleriaren osasun egoera hobetzeko».

25. Derry S, Rice ASC, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD007393. DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub4. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007393.pub4/epdf/full>
26. Ficha Técnica Qtenza. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09524001/FT_09524001.html
27. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7. Art. No.: CD008943. DOI: 10.1002/14651858.CD008943.pub2. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008943.pub2/epdf/standard>
28. Holbech JV, Jung A, Jonsson T, Wanning M, Bredahl C, Bach FW. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. Journal of Pain Research. 2017;10:1467-75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5499948/pdf/jpr-10-1467.pdf>
29. MHRA. Gabapentin (Neurontin): risk of severe respiratory depression. Drug Safety Update volume 11, issue 3; October 2017 Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655127/DSU-Oct-pdf.pdf
30. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Pregabalin and the Risk for Opioid-Related Death: A Nested Case–Control Study. Ann Intern Med. [Epub ahead of print]: doi: 10.7326/M18-1136

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEren bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetza inernetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPSen interneteko <https://www.notificaRAM.es>

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu: zure erakundeko farmazialaria edo MIEZ - tel. 945 01 92 66 - e-maila: cevimesan@euskadi.eus

Idazkuntza Batzordea: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Libe Moraza, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime>
Intranet Osakidetza · <http://www.osakidetza.eus>

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco



Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea