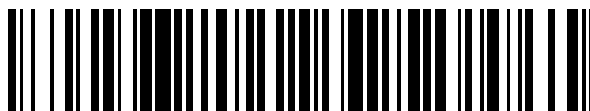


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 544**

51 Int. Cl.:

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2001** **E 10183424 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017** **EP 2266558**

54 Título: **Tratamiento de dolor neuropático con el antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) dextrometorfano**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.09.2017

73 Titular/es:

**ANALGESIC NEUROPHARMACEUTICALS, LLC
(100.0%)
77 Pond Avenue, Suite 1505
Brookline, MA, US**

72 Inventor/es:

SANG, CHRISTINE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 632 544 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de dolor neuropático con el antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) dextrometorfano

Solicitud relacionada

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. "Treatment of Neuropathic Pain with N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Antagonists" de Christine N. Sang (número de agente 0838.2002-000), presentada el 7 de junio de 2001, cuyas enseñanzas se incorporan en su totalidad la presente memoria descriptiva por referencia.

Antecedentes de la invención

- 10 Los seres humanos con lesiones en el sistema nervioso central (p. ej., cerebro y médula espinal) pueden sufrir dolor neuropático central crónico. No obstante, los analgésicos estándar, tales como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, opioides, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos y antiespasmódicos, son ineficaces en el alivio del dolor neuropático central crónico, en particular el dolor asociado con lesiones en la médula espinal. Además, el alivio del dolor con ciertos analgésicos puede tener como resultado efectos secundarios adversos tales como fatiga, confusión, mareos, somnolencia y dificultades para hablar de modo que se disminuye el atractivo del analgésico para los seres humanos. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos procedimientos mejorados y eficaces de tratamientos del dolor en seres humanos con lesiones en el sistema nervioso central con alivio del dolor sin efectos secundarios adversos.

Sumario de la invención

- 20 La presente invención se refiere a dextrometorfano para su uso en el tratamiento del dolor neuropático central crónico en seres humanos que sufren lesiones en la médula espinal, administrándose el dextrometorfano mediante administración valorada.

- 25 En una forma de realización, el procedimiento es el tratamiento del dolor neuropático central en un ser humano, incluyendo el procedimiento administrar al ser humano una composición analgésica, en el que la mejora comprende la administración crónica al ser humano de una composición analgésica que consiste esencialmente en dextrometorfano y en el que esencialmente no hay antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato de afinidad elevada en la composición analgésica.

- 30 En una forma de realización adicional, el procedimiento es para el tratamiento del dolor neuropático central en un ser humano, incluyendo el procedimiento administrar al ser humano una composición analgésica, en el que la mejora comprende la administración al ser humano de una composición analgésica que consiste esencialmente en dextrometorfano y en el que el antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato no incluye esencialmente ketamina ni un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato selectivo de subtipo.

- 35 En otra forma de realización adicional, el procedimiento es el tratamiento del dolor neuropático central en un ser humano, que comprende la etapa de administrar de forma aguda al ser humano una composición analgésica que consiste esencialmente en dextrometorfano y en el que el antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato no incluye esencialmente ketamina.

- En otra forma de realización adicional, el procedimiento es el tratamiento del dolor neuropático central en un ser humano, que comprende administrar de forma crónica al ser humano una composición analgésica que consiste esencialmente en dextrometorfano y en el que esencialmente no hay antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato de afinidad elevada en la composición analgésica.

- 40 En una forma de realización adicional más, el procedimiento es para el tratamiento del dolor neuropático central en un ser humano que padece SCI, que comprende la etapa de administrar al ser humano una composición analgésica que consiste esencialmente en dextrometorfano y en el que el antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato no incluye esencialmente ketamina ni un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato selectivo de subtipo.

- 45 La invención descrita en la presente memoria descriptiva proporciona un procedimiento de tratamiento del dolor neuropático crónico en un ser humano que sufre lesión en la médula espinal mediante la administración de antagonistas del receptor de NMDA. Entre las ventajas de la invención se incluyen, por ejemplo, aumento del alivio del dolor sin efectos secundarios o con reducción significativa de los mismos (p. ej., fatiga, confusión, mareos, somnolencia y dificultad para hablar) particularmente en seres humanos en los que es difícil implementar estrategias de tratamiento del dolor. Los procedimientos de la invención proporcionan un modo eficaz de tratar y reducir la gravedad del dolor neuropático central en un ser humano que sufre una lesión en la médula espinal.

Por tanto, el tratamiento de seres humanos con lesión en la médula espinal que tienen dolor neuropático central

con dextrometorfano puede disminuir su dolor sin producir efectos secundarios intolerables.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 enumera las características clínicas de pacientes humanos (n= 28) con dolor neuropático central.

5 La figura 2 enumera las características demográficas de pacientes humanos (n= 18) en los cuatro grupos de tratamiento.

La figura 3 representa la puntuación media semanal del dolor de Gracely para pacientes humanos en los cuatro grupos de tratamiento.

La figura 4 es un resumen de las medidas de la intensidad global del dolor y del alivio del dolor en pacientes humanos (n= 18) en los cuatro grupos de tratamiento obtenidas el último día de cada tratamiento.

10 La figura 5 enumera las intensidades medias del dolor durante cada periodo de tratamiento de cinco semanas en cada uno de los cuatro grupos de tratamiento sobre la base de la clasificación funcional, la distribución del dolor y la presencia de dolor provocado.

15 La figura 6 representa hiperalgesia en pacientes humanos tratados con dextrometorfano (DEX) solo, gabapentina (GABA) sola o una combinación de dextrometorfano/gabapentina (DG) en comparación con el grupo de tratamiento con placebo.

Descripción detallada de la invención

20 Las características y otros detalles de la invención, bien como etapas de la invención o como combinaciones de partes de la misma, se describirán más particularmente y se indicarán en las reivindicaciones. Se entenderá que las formas de realización concretas de la invención se muestran a modo de ilustración y no como limitaciones de la invención. Las principales características de la presente invención se pueden emplear en varias formas de realización sin desviarse del ámbito de la invención.

25 La presente invención se refiere al descubrimiento de que el tratamiento con dextrometorfano disminuye el dolor neuropático central de seres humanos. En particular, se ha encontrado que la administración crónica de dextrometorfano (p. ej., bromhidrato de dextrometorfano) disminuye el dolor neuropático central crónico en seres humanos tras una lesión de la médula espinal son efectos secundarios o con una reducción significativa de los mismos.

30 "Dolor neuropático central" se refiere al dolor asociado con un trastorno, defecto congénito o lesión del sistema nervioso central (el cerebro o la médula espinal). El dolor neuropático central puede ser dolor espontáneo o provocado. El "dolor neuropático central" puede ser crónico o agudo. Normalmente, el dolor neuropático central es dolor de una duración superior a tres meses.

35 El dolor neuropático central puede encontrarse en un ser humano que sufre un ictus, una lesión cerebral o una lesión en la médula espinal. Por ejemplo, la lesión en la médula espinal puede ser el resultado de un traumatismo en la médula espinal bien como resultado de una alteración anatómica directa de la médula espinal o daños asociados en la médula espinal en la siringomielia. De forma adicional, o como alternativa, el dolor neuropático central puede ser el resultado de una lesión, esclerosis múltiple o tumor dentro o alrededor de la médula espinal o de una lesión vascular que comprime la médula espinal.

40 "Lesión de la médula espinal" se refiere a cualquier traumatismo, daños o herida en cualquier nivel (p. ej., cervical, torácico, lumbar, sacro) de la médula espinal. Asimismo, la lesión de la médula espinal puede ser un defecto congénito. Usando criterios médicos estándar, un experto en la técnica sería capaz de diagnosticar un ser humano con una lesión en la médula espinal con dolor neuropático central.

Una "cantidad analgésica" o "dosis analgésica" es la cantidad de dextrometorfano que alivia el dolor percibido por el ser humano sometido a tratamiento con dextrometorfano. La cantidad analgésica es una cantidad de dextrometorfano, tal como dextrometorfano, en un intervalo entre más de 120 mg/día y 1200 mg/día.

45 "Administración crónica" es cuando una única dosis no es eficaz en el alivio del dolor neuropático central. La administración crónica puede ser, por ejemplo, la administración de dextrometorfano, tal como bromhidrato de dextrometorfano, durante 21 o más días. El dextrometorfano puede administrarse crónicamente mediante la administración de una dosis inicial, después una dosis posterior. La "administración aguda" es la administración de una dosificación que es eficaz en el alivio del dolor neuropático central en una única dosis, ya sea la administración de un bolo único, tal como píldoras o una inyección intramuscular, o de forma continua dentro de un periodo de tiempo limitado, tal como mediante administración intravenosa.

50

En particular, la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un ser humano con una lesión en la médula espinal que sufre dolor neuropático central titulando la dosis de dextrometorfano hasta una dosis analgésica que tiene como resultado pocos efectos secundarios (p. ej., fatiga, confusión, mareo, somnolencia y dificultades para hablar). El ajuste de la dosis de dextrometorfano se consigue mediante la administración al ser humano de una dosis inicial (p. ej., 120 mg/día), seguida por una evaluación por parte del ser humano sometido a tratamiento de su dolor y de los efectos secundarios. Una dosis posterior de dextrometorfano se administra al ser humano hasta que el dolor percibido por el ser humano se alivia o es tolerable. En una forma de realización preferida, la dosis de dextrometorfano aumenta en incrementos de aproximadamente 60 mg/día. La invención además incluye mantener al ser humano con una dosis de dextrometorfano que tiene como resultado analgesia con efectos secundarios mínimos.

El dextrometorfano es un compuesto capaz de competir con, o contrarrestar, el efecto de los receptores de NMDA. El dextrometorfano está ampliamente disponible.

En una forma de realización preferida, la administración del antagonista del receptor de NMDA específico de subtipo se usa para tratar una lesión en la médula espinal como resultado de, por ejemplo, un traumatismo en la médula espinal bien (p. ej., como resultado de una alteración anatómica directa de la médula espinal o daños en la médula espinal asociados en la siringomielia) un tumor dentro o alrededor de la médula espinal o bien una lesión vascular que comprime la médula espinal.

La invención se puede realizar mediante la administración de dextrometorfano por medios enterales o parenterales. Un procedimiento de administración preferido es mediante ingestión oral de una cápsula, comprimido o bebida. Como alternativa, o de forma adicional, el dextrometorfano se puede administrar por vía intramuscular o intraperitoneal. El dextrometorfano se pueden administrar solo o en forma de mezclas con excipientes convencionales (p. ej., agua, soluciones salinas) que no reaccionan de forma perjudicial con el dextrometorfano. La presente invención se describe adicionalmente mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Aproximadamente de 183.000 a 230.000 personas en EE.UU. presentan lesiones sostenidas en la médula espinal (SCI) (DeVivo MJ, y col. Arch Neurol. 37:707 - 708 (1980); Harvey C, y col. Paraplegia 28:537 - 544 (1990); Lasfarques JE, y col. Paraplegia 33:62 - 68 (1995)). La lesión directa en la médula espinal puede tener como resultado un estado de dolor neuropático crónico descrito normalmente como "ardor", "opresión", "constricción" y/o "fulgurante y punzante" constante, a menudo en combinación con dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor (alodinia), o con mayor dolor por un estímulo normalmente doloroso (hiperalgesia). El dolor neuropático central tras una SCI generalmente se produce en una de dos distribuciones anatómicas: 1) Circunferencial ("en forma de banda") en el límite de la sensación normal y la piel anestésica y 2) por debajo del nivel de la lesión en la médula espinal, percibida de forma difusa en regiones anestésicas (Siddall PJ, y col. Spinal Cord 35(2):69 - 75 (1997)). Se ha notificado que la prevalencia del dolor crónico tras una SCI varía entre el 34%⁵ y el 90% (Botterell EH, y col. Proc R Soc Med. 47:281 - 288(1953)). Es importante el hecho de que la discapacidad asociada con la SCI con más frecuencia se debe a su dolor asociado en lugar de a la pérdida de función (Rose M, y col. Pain 34: 101 - 102(1988)). y puede ser un factor fundamental en lo que respecta al desempleo y la depresión. (Ravenscroft A, y col. Spinal Cord 38(10):611 - 4 (2000)).

Actualmente no se dispone de ninguna pauta analgésica de administración crónica que se haya demostrado sistemáticamente que es eficaz para el tratamiento del dolor neuropático central crónico tras una SCI. Los resultados de los pocos ensayos controlados aleatorizados en los que se evalúan agentes orales crónicos en el dolor por SCI han sido negativos, incluidos los estudios de valproato (Drewes AM, y col. Paraplegia 32:565 - 569(1994)), mexiletina (Chiou-Tan FY, y col. Am J Phys Med Rehabil. 75:84 - 87 (1996)), y trazodona (Davidoff G, y col., Pain 29:151 - 161 (1997)).

Con los datos en modelos animales de SCI se ha demostrado que restringiendo la extensión de la excitotoxicidad tras una SCI con antagonistas del receptor de NMDA podrían aliviar los comportamientos asociados con el dolor y la hiperalgesia espontáneos, la correlación de la conducta de la excitación del sistema nervioso central (Liu S, y col. Brain Res. 756:160 - 167 (1997); Bennett AD, y col. Brain Res. 859:72 - 82(2000); Hao JX, y col. Pain 45:175 - 185 (1991); y Hao JX, y Xu XJ. Pain 66: 279 - 285 (1996)). Específicamente, en un estudio realizado por Hao y Xu (Hao JX, y Xu XJ. Pain 66:279 - 285 (1996)) se ha demostrado que, de una serie de antagonistas del receptor de NMDA, solo el dextrometorfano conserva la función motora en ratas con lesiones espinales a dosis que aliviaron el dolor provocado por el tacto. No obstante, los datos clínicos en pacientes con dolor neuropático periférico muestran un efecto mínimo (Nelson KA, y col. Neurology 48:1212 - 1218 (1997) y Sang CN, y col. American Pain Society Abstracts, 1997)).

En pacientes (también denominados en la presente memoria descriptiva "ser humano" o "paciente humano"), en un estudio reciente en el que se evaluó la administración parenteral aguda del antagonista del receptor de NMDA

ketamina (Bide PY, y col. Neurosurg. 37:1080 - 1087 (1995)) se redujo el dolor tanto espontáneo como producido por SCI, pero la ketamina tiene limitada utilidad clínica por sus efectos secundarios psicotomiméticos. Dosis repetidas del agente antiepiléptico gabapentina, cuyo mecanismo todavía se está investigando, también aliviaron la hipersensibilidad crónica en ratas con lesión espinal (Hao, JX, y col. Neurosci Lett 280(3): 211 - 4 (2000)). Hasta la fecha no se dispone de datos que demuestren sistémicamente un efecto de dextrometorfano o gabapentina sobre el dolor neuropático central.

Además, el uso simultáneo de múltiples analgésicos estándar es la forma más frecuente de tratamiento en estados de dolor neuropático central y periférico y, hasta ahora, no ha habido ningún enfoque sistemático para evaluar la terapia de combinación. El presente estudio se basa en la hipótesis de que el uso de combinaciones de fármacos que actúan a través de diferentes mecanismos farmacológicos puede tener como resultado un aumento de la analgesia sin aumentar la toxicidad. Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, con grupos cruzados y factorial 2x2 en un solo centro en el que se evaluó la combinación de dextrometorfano y gabapentina, dextrometorfano solo, gabapentina sola y placebo en el tratamiento del dolor neuropático central tras una lesión traumática en la médula espinal.

El dolor neuropático central tras lesión traumática de la médula ósea (SCI) puede ser intenso y resistente a los analgésicos estándar. Los agentes farmacológicos dirigidos a distintos mecanismos fisiopatológicos del dolor podrían, en teoría, proporcionar alivio del dolor en estos pacientes. La eficacia analgésica de la combinación de dextrometorfano y gabapentina, dextrometorfano solo, gabapentina sola y placebo en pacientes con dolor tras SCI se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, factorial 2 x 2, de grupos cruzados con diseño de cuadrado latino; se evaluaron los cuatro tratamientos. Cada tratamiento se tituló durante 4 semanas y se mantuvo a la dosis mínima individual no tolerada hasta el final de la semana 5. A cada periodo de tratamiento le siguió un periodo de lavado de 1 semana o hasta que el dolor volvió a su valor de referencia. La medida principal de eficacia fue la intensidad media del dolor durante el periodo de tratamiento de 5 semanas, medida con la escala de Gracely de intensidad del dolor de 20 puntos.

Dieciocho de 23 sujetos aleatorizados completaron los 4 tratamientos. Las dosis diarias medias fueron 416 mg para dextrometorfano, 2657 mg para gabapentina y 401 mg de dextrometorfano con 2007 mg de gabapentina para la combinación. La combinación dio como resultado intensidades de dolor significativamente reducidas para dextrometorfano ($p = 0,004$), gabapentina ($p = 0,02$) y placebo ($p = 0,001$) durante la semana 1, que persistieron hasta la semana 4. Durante la semana 5, la combinación redujo significativamente las intensidades medias del dolor de gabapentina sola ($p = 0,02$). Once de 18 (61%) pacientes tratados con la combinación presentaron un alivio del dolor al menos moderado o mejor, en contraste con el producido por dextrometorfano 9/18 (50%), gabapentina 7/18 (39%) y placebo 2/18 (11%). Las puntuaciones de alivio del dolor para la combinación fueron significativamente mejores que las de gabapentina ($p = 0,04$), pero no para dextrometorfano ($p = 0,27$). En general, la satisfacción del paciente al final de cada periodo de tratamiento, que tiene en cuenta tanto los efectos secundarios como el alivio del dolor, fue significativamente mejor para dextrometorfano solo ($p < 0,001$), gabapentina sola ($p < 0,01$) y la combinación ($p < 0,001$) en comparación con el placebo.

La administración oral crónica de dextrometorfano, gabapentina y la combinación dextrometorfano-gabapentina proporcionó una reducción significativa del dolor por SCI en comparación con el placebo y una reducción mayor que cualquiera de los componentes por sí solos. Esta es la primera demostración sistemática de cualquier tratamiento crónico con éxito del dolor central resistente tras una SCI.

Procedimientos

Pacientes

Se reclutaron pacientes con 1) dolor neuropático central secundario a SCI traumática en personas > 18 años de edad, 2) dolor moderado durante al menos el 50% del día durante al menos 3 meses, 3) uso concurrente de cómo máximo dos analgésicos a una dosis estable (p. ej., antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o uso limitado de opioides de acción corta de baja potencia, y 4) 100% de cumplimiento en la puntuación de su intensidad global del dolor 5 veces al día en un diario durante 1 semana, de todo el país entre julio de 1997 y abril de 1999 usando anuncios por escrito y mediante remisión por el médico.

Los criterios de exclusión incluyeron: 1) Presencia de otro tipo de dolor de igual intensidad que el causado por SCI, tal como dolor musculoesquelético; 2) embarazo o lactancia; 3) disfunción hepática o renal; 4) enfermedad cardíaca significativa; 5) signos o síntomas de otro trastorno neurológico central; 6) trastorno psicológico grave que requiere tratamiento; 7) uso concurrente de inhibidores de la monoaminoxidasa o fenotiazinas; antecedentes de hipersensibilidad o intolerancia al dextrometorfano o gabapentina; y toxicomanía, incluido el alcoholismo. Las mujeres en edad fértil aceptaron usar anticoncepción adecuada durante el estudio.

El estudio cumplía la Declaración de Helsinki y fue aprobada por el Partners Human Research Committee. Todos

los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Diseño del estudio

El seguimiento de todos los pacientes fue ambulatorio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una secuencia de los 4 tratamientos. Cada uno de los 4 periodos de tratamiento constaba de 5 semanas. Cada periodo de tratamiento estaba separado por un periodo de reposo farmacológico de 1 semana con la condición de que el dolor volviera a su valor de referencia. El dextrometorfano (Endo Inc., Neptune, NJ; y su placebo de aspecto externo idéntico) y la gabapentina (Neurontin, Pfizer, Inc., Ann Arbor, MI; y su placebo de aspecto externo idéntico) se dispensaron usando un diseño de doble simulación; por tanto, la proporción entre las dosis de dextrometorfano: gabapentina se mantuvo a 1:5. Los sujetos comenzaron con 120 mg/día de dextrometorfano frente a placebo y 600 mg/día de gabapentina frente a placebo, y se titularon de acuerdo con un programa fijo hasta que alcanzaron las dosis techo equivalentes a 600 mg/día de dextrometorfano o 3000 mg/día de gabapentina o su dosis máxima tolerada (la dosis que comienza a causar efectos secundarios, DMT). La pauta de ajuste de la dosis y el número de cápsulas por dosis para cada tratamiento fueron los mismos en cada grupo de tratamiento con el fin de mantener las condiciones de doble ciego.

Un enfermero-médico enmascarado para el fármaco del estudio llamó a cada paciente al menos dos veces a la semana para instruir a cada uno sobre incrementos de la dosis, alentar el cumplimiento, alentar en la coherencia de la posología de los analgésicos concurrentes, evaluar los efectos secundarios y responder cualquier pregunta en relación con el protocolo del estudio. Como medicamento de rescate se permitió el uso de hasta 2.000 mg de paracetamol, caso por caso, para puntuaciones de intensidad del dolor de 18/20 o mayores.

Criterios de evaluación

El criterio de evaluación principal fue la intensidad media del dolor espontáneo en promedio semanal, desde el inicio del fármaco del estudio hasta el final de la semana 5 para cada periodo de tratamiento y en general para las 5 semanas, evaluado en un diario en el que las puntuaciones de dolor se registraron 5 veces al día y se evaluó con la escala de Gracely del dolor de 20 puntos basada en 13 palabras (desde "débil" hasta "extremadamente intenso") (Gracely RH, y col. Pain 5:5 - 18(1978)).

Los criterios de evaluación secundarios se evaluaron en una visita clínica al final del día de cada periodo de tratamiento e incluyeron: 1) Intensidad del dolor global (escala categórica de 6 elementos); 2) Alivio global del dolor (escala categórica de 6 elementos); 3) intensidad del dolor (escala de Gracely) de descriptores individuales del dolor (ardor; dolor sordo; dolor con hormigueo; dolor frío; breve dolor lancinante; dolor punzante profundo; dolor por constricción y dolor provocado por el tacto (alodinia)); 4) áreas de dolor provocado a) alodinia y b) hiperalgesia provocada por pinchazos; 5) calidad de vida, evaluada usando el Perfil de Salud de Duke (Parkerson, GR, y col. Medical Care 28:1056 - 1069 (1990)). 6) Satisfacción del paciente (escala categórica de 5 elementos); 7) evaluación por los pacientes del mejor tratamiento. La alodinia se mapeó golpeando la piel con los 5 mm distales de la esquina de una esponja de gasa de 2 x 2 a presión estándar, a una velocidad de 1 cm/s. La hiperalgesia provocada por pinchazos se mapeó usando una aguja de seguridad estándar presionada contra la piel hasta que fue visible el agujero. La temperatura ambiente se mantuvo a 24 grados centígrados. Todo el mapeo tuvo lugar en un periodo de 30 minutos. Las áreas delineadas de dolor provocado se registraron usando fotografías de 4 vistas (anterior/posterior/lateral/derecho /lateral/izquierdo), que se escanearon y las áreas de cada una de las 4 vistas se sumaron para determinar el área compuesta.

La presencia y la intensidad (escala categórica de 5 elementos) de efectos adversos se evaluaron de forma continua usando una pregunta abierta.

Evaluación de la idoneidad del enmascaramiento

Los cuestionarios del paciente para evaluar la idoneidad del enmascaramiento de los tratamientos y si sus respuestas estaban afectadas por efectos secundarios o analgesia, se realizaron al final de cada periodo de tratamiento y al final del estudio.

Análisis estadístico

Se detectó una diferencia entre el tratamiento medio del dolor "leve" y "moderado" con una potencia superior al 80%. El tamaño de muestra del presente estudio de 18 se determinó seleccionando un error de tipo I= 0,05, error de tipo II= 0,2 y una desviación estándar (DE) en el sujeto de 0,15.

Para las puntuaciones promedio semanales del dolor de Gracely se usó un análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas en modelo mixto. Con el fin de realizar comparaciones pareadas entre tratamientos cada semana se construyó un cuadrado latino de 4 x 4 separado en el modelo global de medidas repetidas cada semana. Para obtener una diferencia media entre los diferentes tratamientos en semanas se realizó la media de

las diferencias pareadas semanales en semanas usando contrastes en el modelo global de medidas repetidas. Al final del periodo, las evaluaciones se analizaron usando un ANOVA de cuadrado latino. Para los parámetros binomiales, las diferencias entre tratamientos se investigaron usando la prueba Q de McNemar. Los posibles efectos de arrastre se investigaron usando el método de Cochran y Cox (Cochran, WG and GM Cox. Experimental Designs. New York: John Wiley & Sons, 1968, pg 135 - 139)).

Resultados

Sujetos

Veintiocho sujetos se sometieron a detección selectiva; cinco no se aleatorizaron por falta de voluntad por el riesgo de los posibles efectos secundarios (1), una predominancia de síndromes de dolor musculoesqueléticos o sobreuso (1) y pruebas de laboratorio anómalas (3). Cada uno de veintitrés sujetos fueron aleatorizados a uno de los 4 grupos de secuencia del tratamiento. Sus características clínicas se enumeran en la Figura 1. Dieciocho de los sujetos aleatorizados completaron evaluaciones de los cuatro tratamientos. Figura 2. La mediana de la edad fue 51 (intervalo 34-68) años; la mediana del tiempo desde la lesión fue 6,8 (1,7-30,3) años. No se observaron diferencias significativas entre cualquiera de los grupos de secuencia de tratamiento o entre los grupos de datos de intención de tratar y de los que finalizan el estudio con respecto a las características clínicas y demográficas de referencia. De los 5 abandonos (todos por efectos secundarios cognitivos inaceptables), tres recibieron 1 tratamiento (2 recibieron dextrometorfano, 1 recibió placebo) y dos recibieron 2 tratamientos (combinación, dextrometorfano; placebo, combinación).

Tratamiento

Después de 4 semanas de titulación hasta la DMT, las dosis medias durante la semana 5 fueron 416 ± 34 mg/día (dosis máxima diaria administrada, 470 ± 29 mg/día) para dextrometorfano, 2657 ± 155 mg/día para gabapentina (máximo, 2717 ± 148 mg/día) y 401 ± 32 mg/día de dextrometorfano (máximo, 440 ± 30 mg/día) con 2007 ± 158 mg/día de gabapentina (máximo, 2200 ± 150 mg/día) para la combinación. Las dosis de gabapentina fueron significativamente diferentes cuando se usan solas o en combinación ($p = 0,001$), mientras que las de dextrometorfano no lo fueron ($p = 0,72$).

Eficacia

Criterio de evaluación principal

La combinación dextrometorfano-gabapentina dio como resultado intensidades de dolor significativamente reducidas sobre el dextrometorfano solo ($p = 0,004$), gabapentina sola ($p = 0,02$) y placebo ($p = 0,001$) durante la primera semana de terapia (semana 1). Las intensidades medias del dolor durante la semana 5 y durante todo el periodo de tratamiento fueron significativamente menores para la combinación en comparación con gabapentina (semana 5, $p = 0,02$; semanas 1-5, $p = 0,001$). Aunque la combinación también fue significativamente mejor durante todo el periodo de tratamiento en comparación con dextrometorfano (semanas 1-5, $p = 0,001$), la reducción de la intensidad del dolor ya no fue significativa durante la semana 5. (Figuras 3, 4 y 5).

La figura 3 muestra las intensidades medias del dolor durante cada periodo de tratamiento de cinco semanas para los subgrupos sobre la base de la clasificación funcional, la distribución del dolor y la presencia de dolor provocado. Ocho sujetos presentaron SCI completa (es decir, que carece de inervación sacra) y dolor segmentario; los 8 tenían alodinia. Todos los sujetos con dolor segmentario tenían alodinia. Cinco de 9 sujetos con SCI completa tenían alodinia. Tres sujetos tenían una distribución sacra del dolor (datos no mostrados).

Once de 18 (61%) pacientes tratados con la combinación presentaron un alivio del dolor al menos moderado o mejor, en contraste con el producido por dextrometorfano 9/18 (50%), gabapentina 7/18 (39%) y placebo 2/18 (11%). Las puntuaciones de alivio del dolor para la combinación fueron significativamente mejores que las de gabapentina ($p = 0,04$), pero no para dextrometorfano ($p = 0,27$). En general, la satisfacción del paciente al final de cada periodo de tratamiento, que tiene en cuenta tanto los efectos secundarios como el alivio del dolor, fue significativamente mejor para dextrometorfano solo ($p < 0,001$), gabapentina sola ($p < 0,01$) y la combinación ($p < 0,001$) en comparación con el placebo.

El análisis de los potenciales sesgos del diseño de grupos cruzados no mostró ningún efecto de arrastre o del periodo para la intensidad del dolor espontáneo o la intensidad de la alodinia provocada.

Criterios de evaluación secundarios

Dolor espontáneo

Las medidas de la intensidad global del dolor (del dolor espontáneo), el alivio global del dolor y la satisfacción del

paciente fueron, todas ellas, significativamente mejores en la combinación y en los componentes individuales solos en comparación con el placebo (Figura 4). La combinación fue estadísticamente superior al placebo y a la gabapentina solos para la puntuación del alivio global del dolor. Entre los descriptores del dolor, la intensidad del ardor ($p= 0,005$) y breves paroxismos de dolor lancinante ($p= 0,03$) mejoraron significativamente con la combinación en comparación con el placebo, pero no se pudo detectar un efecto de los componentes individuales. El dextrometorfano solo también proporcionó un alivio significativo para estos dos tipos de dolor en comparación con el placebo (dolor quemante, $p= 0,001$; breves paroxismos de dolor lancinante, $p= 0,003$)

Dolor provocado

Intensidad de la alodinia provocada por el tacto

Entre los 14 sujetos con alodinia en su visita de selección, la combinación y cada componente individual redujeron significativamente la intensidad de la alodinia en comparación con placebo (dextrometorfano, $p= 0,03$, gabapentina, $p= 0,01$; combinación, $p= 0,001$) (Figura 4) de alodinia e hiperalgesia.

Las áreas medias de la alodinia tras tratamiento se redujeron con respecto al valor de referencia ($362 \pm 496 \text{ cm}^2$) en un 50% para la combinación ($182 \pm 373 \text{ cm}^2$), 49% para dextrometorfano ($183 \pm 321 \text{ cm}^2$), 71% para gabapentina ($106 \pm 231 \text{ cm}^2$); aumentaron en un 6% para el placebo ($383 \pm 557 \text{ cm}^2$). Las áreas medias de la hiperalgesia por pinchazo tras tratamiento se redujeron con respecto al valor de referencia ($371 \pm 523 \text{ cm}^2$) en un 43% para la combinación ($210 \pm 421 \text{ cm}^2$), 67% para dextrometorfano ($122 \pm 287 \text{ cm}^2$), 59% para gabapentina ($152 \pm 332 \text{ cm}^2$); aumentaron en un 7% para el placebo ($395 \pm 586 \text{ cm}^2$). Se observó una diferencia significativa en las áreas de hiperalgesia por pinchazos para todos los grupos de tratamiento ($p= 0,03$ para la combinación, $p= 0,02$ para dextrometorfano, $p= 0,03$ para gabapentina). Se observó una fuerte tendencia a favor de una reducción de la alodinia para la combinación sobre el placebo ($p= 0,05$) y una diferencia significativa con respecto al placebo para gabapentina ($p= 0,02$).

Calidad de vida

Tanto la combinación como el dextrometorfano solo fueron significativamente mejores que el placebo para las medidas de Salud General (combinación, $p= 0,01$; dextrometorfano, $p= 0,04$) y Salud Física (combinación, $p= 0,001$; dextrometorfano, $p= 0,02$) durante la primera semana de terapia (semana 0,04), en contraste con gabapentina. La combinación, dextrometorfano y gabapentina fueron todos significativamente mejores que el placebo para el dominio del dolor (combinación, $p= 0,002$; dextrometorfano, $p= 0,001$; gabapentina, $p= 0,03$).

Evaluación del enmascaramiento

Los sujetos adivinaron la identidad de los fármacos de tratamiento correctamente en 27/72 (38%) de los periodos de tratamiento individuales, un hallazgo menor de una probabilidad para los 4 tratamientos. No se observaron diferencias significativas en las proporciones de pacientes con moderado o mejor alivio del dolor que no pudieron adivinar correctamente sus tratamientos.

Elección de mejor tratamiento

Al considerar cuál de los cuatro tratamientos proporcionaba el mejor alivio del dolor al finalizar el estudio, 7/18 (38,9%) escogieron la combinación, 6/18 (33,3%) escogieron dextrometorfano solo, 5/18 (27,8%) escogieron gabapentina sola y 2/18 (11,8%) escogieron placebo como su mejor tratamiento ($p= 0,04$). Al considerar el equilibrio entre analgesia y efectos secundarios al finalizar el estudio, 8/18 (44,4%) escogieron la combinación, 3/18 (16,7%) escogieron dextrometorfano solo, 4/18 (22,2%) escogieron gabapentina sola y 2/18 (11,1%) escogieron placebo como su mejor tratamiento ($p= 0,04$).

Efectos adversos

Los efectos secundarios asociados con la combinación dextrometorfano-gabapentina se produjeron a dosis que se acercaron a la DMT de los componentes individuales. Una proporción significativamente mayor de pacientes que tomaron la combinación ($p< 0,002$) y dextrometorfano solo ($p< 0,002$) experimentó efectos secundarios cognitivos en comparación con el placebo o la gabapentina, incluyendo fatiga (combinación 35%, dextrometorfano 52%, gabapentina 33%, placebo 15%); confusión (combinación 30%, dextrometorfano 33%, gabapentina 22%, placebo 5%); mareo (combinación 45%, dextrometorfano 67%, gabapentina 22%, placebo 20%); somnolencia (combinación 70%, dextrometorfano 62%, gabapentina 33%, placebo 10%); euforia (combinación 50%, dextrometorfano 24%, gabapentina 6%, placebo 5%); y dificultades para hablar (combinación 25%, dextrometorfano 10%, gabapentina 0%, placebo 0%). Una proporción significativamente mayor de pacientes que tomaron la combinación ($p= 0,01$) y dextrometorfano solo ($p= 0,01$) experimentó otros efectos secundarios en comparación con placebo, incluyendo incontinencia urinaria (combinación 20%, dextrometorfano 5%, gabapentina 11%, placebo 5%) e infección del tracto urinario (combinación 35%, dextrometorfano 38%, gabapentina 22%,

placebo 15%).

No se produjeron diferencias clínicamente significativas en ninguno de los estudios de laboratorio obtenidos, incluidos la analítica hematológica (recuento de leucocitos, hemoglobina, recuento de plaquetas), electrolitos (sodio, potasio, bicarbonato, cloro, nitrógeno ureico en sangre, creatinina) y analítica bioquímica (fosfatas alcalina, transaminasas, bilirrubina total).

Discusión

La administración oral crónica de dextrometorfano, gabapentina y la combinación dextrometorfano-gabapentina a una proporción de dosis fija de 1:5 fueron todos superiores al placebo en el tratamiento del dolor espontáneo tras una SCI. Además, cuando se comparó con placebo y con cada componente por sí solo durante todo el periodo de tratamiento de 5 semanas, la combinación fue mejor que cualquiera de los componentes solos, con un inicio de la acción ya a la primera semana de la terapia. Además, la combinación y los componentes individuales aliviaban la intensidad y extensión de la hiperalgesia provocada por pinchazo, así como la tendencia de la combinación y el dextrometorfano hacia la significación para la alodinia provocada por el tacto. Estos datos respaldan el uso oral crónico de gabapentina y dextrometorfano y avalan la hipótesis de que apuntar a mecanismos del dolor complementarios pero independientes puede ser una estrategia todavía más eficaz que usar pautas de un solo fármaco en el dolor por SCI.

Dada la heterogeneidad de los mecanismos del dolor, la terapia de combinación usada en una proporción de dosis fija puede proporcionar un efecto analgésico más sólido actuando en puntos diferentes sin alcanzar un umbral crítico para la toxicidad en cualquier punto. Los componentes tendrían una proporción de la dosis basada en parte en cómo se sopesan los diversos componentes de los mecanismos del dolor en los pacientes. Los autores escogieron una proporción de la dosis de 1:5 sobre la base de la experiencia clínica y los datos actuales (Nelson KA, y col. *Neurology* 48: 1212 - 1218 (1997); Sang CN, y col. *American Pain Society Abstracts*, 1997; (Rowbotham M, y col. *JAMA*. 280 (21): 1837 - 42(1998); Backonja M, y col. *JAMA* 280(21): 1831 - 6 (1998)) de las dosis techo en el dolor neuropático periférico.

Los hallazgos en modelos animales de SCI y dolor neuropático periférico demuestran que el bloqueo de la transmisión de aminoácidos excitatorios con antagonistas del receptor de NMDA alivian la alodinia y la hiperalgesia (Liu S, y col. *Brain Res.* 756:160 - 167 (1997); Bennett AD, y col. *Brain Res.* 859:72 - 82(2000); Hao JX, y col. *Pain* 45: 175 - 185 (1991); y Hao JX, y Xu XJ. *Pain* 66:279 - 285 (1996)) El trabajo farmacológico más exhaustivo en SCI se ha realizado en el modelo de rata isquémica (Xu XJ, y col. *Anesth Analg.* 74:649 - 652 (1992) y (Xu XJ, y col. *J Pharmacol Exp Ther.* 267:140 - 144 (1993)). De los tres antagonistas del receptor de NMDA candidatos evaluados en el modelo de SCI isquémico, el dextrometorfano fue el único antagonista del receptor de NMDA con conservación de la función motora (Hao JX, y col. *Pain* 45: 175 - 185 (1991) y Hao JX y Xu XJ. *Pain* 66:279 - 285(1996)). Todos los antagonistas del receptor de NMDA disponibles en la actualidad con afinidad en el sitio de fenciclidina (tal como dextrometorfano, ketamina y amantadina) están limitados por los efectos secundarios relacionados con la dosis. En el contexto de epilepsia, Rogawski (Rogawski MA. *Trends Pharmacol Sci.* 14:325 - 331 (1993)) propusieron que los antagonistas bloqueantes de canal de baja afinidad tales como dextrometorfano pueden ser menos tóxicos que los antagonistas del receptor de NMDA de mayor afinidad tales como ketamina.

A pesar de esto, la eficacia del dextrometorfano en pacientes con dolor neuropático periférico está limitada por un efecto analgésico techo que se piensa que está relacionado con su toxicidad limitante de la dosis (Nelson KA, y col. *Neurology* 48: 1212 - 1218 (1997); Sang CN, y col. *American Pain Society Abstracts*, (1997)). No obstante, pueden ser necesarias dosis altas para conseguir analgesia, ya que se requieren concentraciones altas de dextrometorfano en el sistema nervioso central para neuroprotección (Steinberg GK, y col. *J Neurosurg.* 84:860 - 866 (1996)). Por tanto, la dosificación inadecuada puede deberse, en parte, a la incapacidad de McQuay y col. (McQuay HJ, y col. *Pain* 59:127 - 133 (1994)) para demostrar un efecto analgésico significativo de Dextrometorfano solo a 81 mg/día en pacientes con dolor neuropático. Por tanto, la adición de un segundo agente que pueda reducir la excitación a través de diferentes mecanismos de acción puede tener un beneficio terapéutico aditivo o sinérgico. Dado que las dosis de dextrometorfano no fueron significativamente diferentes cuando se administró solo o en combinación con gabapentina, a partir de este estudio no podemos deducir claramente la sinergia de dextrometorfano y gabapentina. Por otro lado, podemos deducir que puede haber menos que aditividad para los efectos secundarios de estos dos fármacos.

Además de la posibilidad de efectos mecanísticos independientes de los fármacos de estudio individuales, tanto el dextrometorfano como la gabapentina pueden también potenciar los efectos analgésicos de medicamentos analgésicos concomitantes que los sujetos estaban tomando, aunque los autores fueron incapaces de detectar tal efecto. Estudios previos en modelos de dolor neuropático y pacientes con dolor postoperatorio y crónico muestran que el dextrometorfano potencia la analgesia de los opioides (Price DD, y col. *J Pain Symptom Manage.* 19(1 Supl):S7 - 11 (2000) y Caruso FS. *J Pain Symptom Manage* 19 (1 Supl):S31 - 6 (2000)).

Este estudio es el primer ensayo clínico aleatorizado controlado que demuestra claramente la eficacia analgésica y antihiperálgica de cualquier tratamiento para el dolor neuropático central tras una lesión en la médula espinal. Además, este estudio ha mostrado que una combinación de compuestos analgésicos selectivos de al menos dos mecanismos de acción distintos amplía la proporción terapéutica y deduce que la combinación produce al menos aditividad para la analgesia pero no para la toxicidad. Estudios futuros pueden evaluar una potencial relación sinérgica entre los fármacos componentes. Los resultados de este estudio ofrecen esperanza de la terapia analgésica para el tratamiento del dolor por SCI, que hasta la fecha sigue siendo resistente a las terapias actualmente disponibles.

La invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento del dolor neuropático central en un ser humano, incluyendo el procedimiento administrar al ser humano una composición analgésica, en el que la mejora comprende la administración crónica al ser humano de una composición analgésica que consiste esencialmente en un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato y en el que esencialmente no hay antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato de afinidad elevada en la composición analgésica. En esta realización, el dolor neuropático central puede ser agudo, puede ser crónico, puede estar provocado por una lesión, puede estar provocado por una lesión que tiene como consecuencia al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en traumatismo, cirugía o lesión. La lesión puede ser una lesión de la médula espinal y, opcionalmente, la lesión de la médula espinal puede seleccionarse del grupo que consiste en traumatismo, cirugía y lesión, por ejemplo siringomielia o estando la lesión seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, un tumor en, o que rodea, la médula espinal, y una lesión vascular que comprende la médula espinal. La lesión de la médula espinal puede ser un traumatismo, por ejemplo, siendo el traumatismo una alteración anatómica directa de la médula espinal o el traumatismo está asociado con daños en la médula espinal. El dolor neuropático central puede ser consecuencia de una lesión cerebral y, opcionalmente, la lesión cerebral es al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en traumatismo, cirugía y lesión. El antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato puede ser un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato selectivo de subtipo, siendo el dolor neuropático central consecuencia de una lesión de médula espinal. El antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato puede ser un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato de baja afinidad, por ejemplo bromhidrato de dextrometorfano, amantadina, memantina, ramacemida o riluzol. El antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato puede consistir esencialmente en bromhidrato de dextrometorfano. El bromhidrato de dextrometorfano puede administrarse a una dosis superior a aproximadamente 120 mg/día y, opcionalmente, durante al menos aproximadamente ventiocho días y, más opcionalmente, aumentando la dosis gradualmente al menos hasta que se obtiene un efecto analgésico, por ejemplo, aumentándose la dosis aproximadamente 60 mg al día. La dosis puede aumentarse gradualmente hasta que se obtenga un efecto analgésico y, opcionalmente, el aumento de la dosis puede concluirse cuando se identifica al menos un efecto secundario. El efecto secundario es al menos un elemento del grupo que consiste en fatiga, confusión, mareo, somnolencia y dificultades para hablar, psicosis y otros efectos cognitivos.

La invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento del dolor neuropático central en un ser humano, incluyendo el procedimiento administrar al ser humano una composición analgésica, en el que la mejora comprende la administración crónica al ser humano de una composición analgésica que consiste esencialmente en un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato y en el que el antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato no incluye ketamina ni un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato selectivo de subtipo. La administración puede tener lugar de forma aguda.

La invención se refiere al uso de un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato, o un componente del mismo, para la fabricación de un medicamento que incluye un componente analgésico que consiste esencialmente en el antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato, para el tratamiento crónico del dolor neuropático central.

La invención incluye también un procedimiento para el tratamiento del dolor neuropático central en un ser humano, que comprende la etapa de administrar de forma aguda al ser humano una composición analgésica que consiste esencialmente en un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato y en el que el antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato no incluye ketamina.

La invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento del dolor neuropático central en un ser humano, que comprende la etapa de administrar de forma crónica al ser humano una composición analgésica que consiste esencialmente en un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato y en el que no hay esencialmente antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato de alta afinidad en la composición analgésica.

También se incluye un procedimiento para el tratamiento del dolor neuropático central en un ser humano, que comprende la etapa de administrar al ser humano una composición analgésica que consiste esencialmente en un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato y en el que el antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato no incluye esencialmente ketamina ni un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato selectivo de subtipo.

REIVINDICACIONES

1. Dextrometorfano para su uso en el tratamiento del dolor neuropático central provocado por una lesión en la médula espinal en seres humanos, administrándose el dextrometorfano mediante administración titulada.
- 5 2. Dextrometorfano para el uso de la reivindicación 1, en el que la dosis titulada comprende una primera dosis de 120 mg/día de dextrometorfano seguida de al menos una dosis mayor.
3. Dextrometorfano para el uso de la reivindicación 2, siendo al, al menos una, dosis mayor superior en un incremento de 60 mg/día de dextrometorfano.
- 10 4. Dextrometorfano para el uso de cualquier reivindicación anterior, en el que la dosis titulada comprende una primera dosis de 120 mg/día de dextrometorfano seguida de una pluralidad de dosis mayores, que aumentan en incrementos de 60 mg/día de dextrometorfano.
5. Dextrometorfano para el uso de cualquier reivindicación anterior, comprendiendo el uso adicionalmente la administración de un segundo agente farmacológico que actúa a través de diferentes mecanismos farmacológicos.
- 15 6. Una composición analgésica que comprende dextrometorfano para su uso en el tratamiento de dolor neuropático central provocado por una lesión de la médula espinal en seres humanos, siendo analgésica la composición en que proporciona una dosis de dextrometorfano equivalente a una incremento de 60 mg/día.

Tiempo desde la lesión (años; mediana, intervalo)	7,6 (0,3 - 54)
Duración del dolor (años; mediana, intervalo)	6,0 (0,6 - 54)
Distribución de la alodinia: Segmentaria (%)	64
Por debajo del nivel (%)	36
Extensión de la lesión en la médula espinal:	
Completa (%)	44
Incompleta (%)	56
Nivel de SCI: Cervical (%)	47
Torácico (%)	42
Lumbar (%)	12
Valores de referencia promedio de la puntuación del dolor diario (Escala de Gracely)	13
Calidad del dolor	
Ardor (%)	84
Dolor (%)	72
Parestesias (%)	88
Fulgurante/punzante (%)	70
Dolor frío (%)	28
Constricción (%)	47
Alodinia mecánica (%)	84
Alodinia fría (%)	72
Hiperalgnesia por calor (%)	37

FIG. 1

	Grupo de secuencia del tratamiento								Combinados	
	1		2		3		4			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sujetos totales	4		6		4		4		18	
Sexo										
Varón	3	75.0	4	66.7	4	100.0	4	100.0	15	83.3
Mujer	1	25.0	2	33.3	0	0.0	0	0.0	3	16.7
Raza										
Blanca	4	100.0	6	100.0	4	100.0	4	100.0	18	100.0
Edad (años)										
Media	47.25		57.17		50.00		49.50		51.67	
Error estándar	7.18		2.60		5.16		6.59		2.53	
Valor de referencia de Gracely										
Media	13.22		13.81		15.99		13.24		13.97	
Error estándar	1.03		1.23		1.07		1.11		2.72	
Presencia de alodinia	3	75.0	5	83.3	2	50.0	4	100.0	14	77.8
Analgésicos concomitantes										
Amitriptilina	0	0.0	2	33.3	0	0.0	1	25.0	3	16.7
Paroxetina	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0	1	5.6
Clonazepan	0	0.0	1	16.7	1	25.0	0	0.0	2	11.1
Carbamazepina	1	25.0	1	16.7	1	25.0	0	0.0	3	16.7
Aspirina	1	25.0	2	33.3	0	0.0	0	0.0	3	16.7
Ibuprofeno	2	50.0	1	16.7	1	25.0	1	25.0	5	27.8
Naproxeno	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0	1	5.6
Hidrocodona	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0	1	5.6
APAP										

FIG. 2

"Secuencia de Tratamiento" se refiere al orden de los tratamientos, en la que cada tratamiento sigue al otro solo una vez:

- 1= Dextrometorfano-gabapentina-combinación-placebo
- 2= Gabapentina-dextrometorfano-placebo-combinación
- 3= Combinación-gabapentina-placebo-dextrometorfano
- 4= Placebo-dextrometorfano-combinación-gabapentina

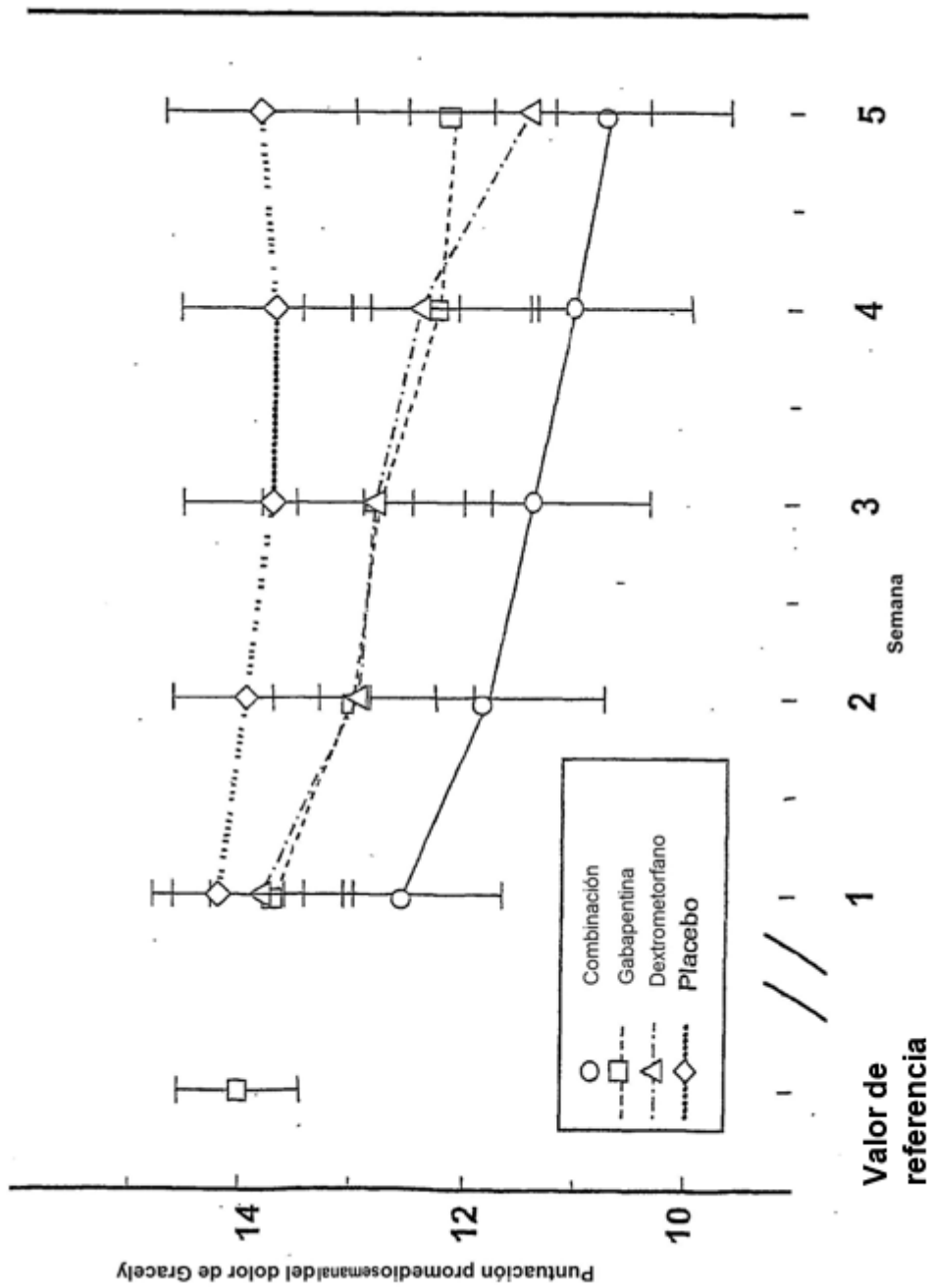


FIG. 3

Tratamiento										
Combinación	Dex	Gaba	Placebo	Valor P						
				<u>Comb. frente a</u>		<u>Dex frente a</u>		<u>Gaba frente a</u>		
				Dex	Gab	Plac	Gab	Plac	Plac	
<u>Intensidad global del dolor</u>										
Dolor espontáneo ¹	8,78 ± 1,25	9,28 ± 1,16	9,06 ± 1,02	12,72 ± 0,91	0,78	0,96	0,002	0,82	0,003	0,002
Alodinia provocada por el tacto ¹ (n= 14)	4,57 ± 1,23	6,21 ± 1,50	6,14 ± 1,38	9,07 ± 1,61	0,20	0,38	0,001	0,68	0,03	0,01
<u>Alivio Global del dolor</u>										
Alivio ²	3,83 ± 0,31	3,50 ± 0,28	3,22 ± 0,31	2,17 ± 0,25	0,27	0,04	<0,001	0,30	<0,001	<0,001
Satisfacción del paciente ³	2,56 ± 0,29	2,44 ± 0,28	2,06 ± 0,24	1,28 ± 0,18	0,88	0,13	<0,001	0,16	<0,001	0,01

Los valores son la media ± DE

¹ Escala de Gracely de 20 puntos

² Alivio completo= 6; mucho alivio= 5, alivio moderado= 4; leve alivio= 3; sin alivio= 2; peor dolor= 1

³ Excelente= 5; muy bueno= 4; bueno= 3; regular= 2; malo= 1

FIG. 4

		Tratamiento						Valor P			
		Combinación	Dex	Gaba	Placebo	Dex	Comb. Frente a	Plac	Gab	Plac	Gaba frente a
Clasificación funcional											
Media		11.37±.50	13.97±1.12	12.57±1.20	14.91±0.82						
Incompleta		9	9	9	9	0.16	0.59	0.04	0.38	0.48	0.12
n											
Media		11.71±1.38	11.86±1.56	13.26±0.90	12.93±1.19						
completa		9	9	9	9	0.51	0.008	0.03	0.03	0.13	0.47
n											
Distribución del dolor											
Segmentario											
Media		11.32±1.34	11.48±1.51	12.81±0.85	12.43±1.11						
n		9	9	9	9	0.52	0.01	0.04	0.05	0.13	0.61
Difuso											
Media		9.80±1.73	13.14±1.41	11.04±1.16	14.58±0.90						
n		6	6	6	6	0.40	0.80	0.13	0.27	0.50	0.08
Presencia de dolor provocado											
Alodinia		9.72±1.22	10.48±1.23	11.01±0.90	13.36±1.00						
Media		14	14	14	14	<0.001	0.02	<0.001	0.03	<0.001	<0.001
n											
Sin alodinia		14.15±1.37	14.57±1.78	15.88±1.22	15.83±1.39						
Media		4	4	4	4	<0.001	<0.001	<0.001	0.12	0.006	0.006
n											

Los valores son la media ± DE

FIG. 5

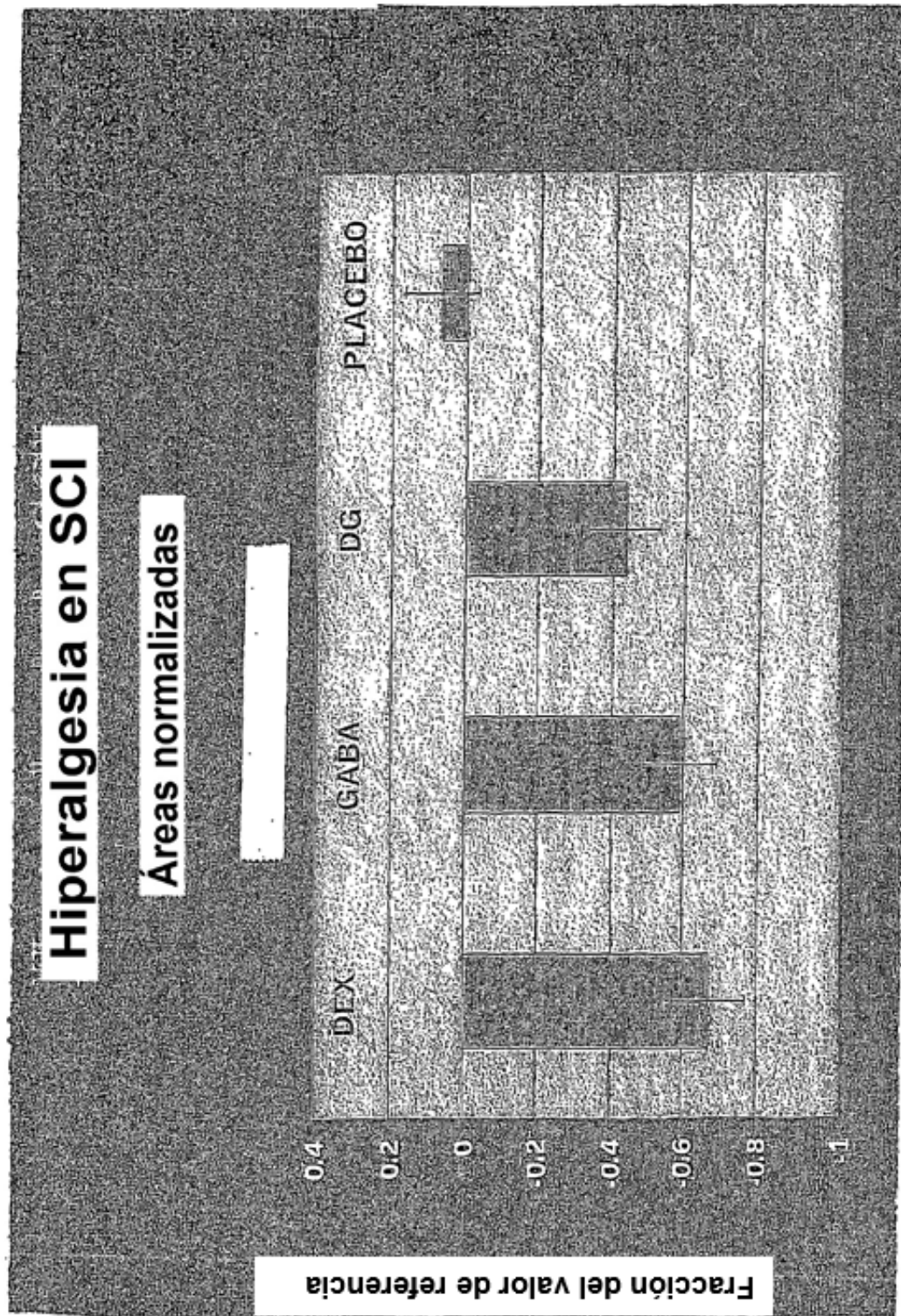


FIG. 6