

DOLOR NEUROPÁTICO EN CÁNCER DE MAMA

GABAPENTINA VERSUS CARBAMAZEPINA.

JAVIER ACEVEDO BOUZAS, PATRICIA BONILLA, JUAN JOSÉ RODRÍGUEZ, LUIS ENRIQUE PALACIOS

INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. LUIS RAZETTI". CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVOS: El dolor neuropático en cáncer de mama es por efecto de las lesiones y disfunción en el sistema nervioso. Se caracteriza por presencia de alodinia, disestesia, parestesias y paroxismos de dolor agudo. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, fase III para determinar la eficacia, en términos de respuesta clínica, del tratamiento con gabapentina comparada con carbamazepina en mujeres con cáncer de mama estadios I, II, III y IV, con dolor neuropático. Las pacientes eran aleatorizadas a recibir (brazo A) gabapentina dosis de 300 mg de inicio y cada tres días se aumentaba 300 mg (25 pacientes) el (brazo B) carbamazepina 200 mg de inicio y cada tres días se aumentaba 200 mg (25 pacientes) hasta obtener respuesta completa o la mayor dosis establecida. **RESULTADOS:** Las tasas de respuesta global fue 63 % en el brazo A y 25 % en el brazo B ($P = 0,032$). Respuesta completa 19 % vs 6 % en el brazo A y B respectivamente. Respuesta parcial 44 % (brazo A) vs 19 % (brazo B). Enfermedad estable 31 % vs 38 % en el brazo A y brazo B respectivamente, progresión de enfermedad 6 % (brazo A) y 38 % (brazo B). Con toxicidades similares en ambos grupos. **CONCLUSIONES:** El esquema de tratamiento con gabapentina es más eficaz y bien tolerado que el de carbamazepina, en pacientes con dolor neuropático y cáncer de mama.

PALABRAS CLAVE: Dolor neuropático, gabapentina, carbamazepina, tratamiento.

Recibido: 04/12/2006 Revisado: 16/01/2007

Aceptado para publicación: 05/02/2007

Correspondencia: Dr. Javier Acevedo B.

Urbanización Las Acacias, avenida Presidente Medina

Edificio Luis P2-10. Teléfono: 0212-6332473

E-mail: janncho@cantv.net

SUMMARY

OBJECTIVES: The pain neuropathic in breast cancer is for effect of the lesions and the dysfunction in the nervous system it is characterized by alodinia presence, disesthesia, paresthesias and paroxysms of sharp pain. **METHODS:** Realized a prospective study, randomized, phase III. to determine the effectiveness, in terms of clinical answer, of the treatment comparative gabapentina with carbamazepina in women with breast cancer stage I, II, III and IV, with symptomatology of pain neuropathic. Which were randomized to receive (arm A) gabapentina doses of 300 mg beginning and every three days you increased 300 mg (25 patients) the (arm B) carbamazepina 200 mg beginning and every three days you increased 200 mg (25 patients) until obtaining complete response or found the biggest established dose. **RESULTS:** The rates of global response were 63 % in arm A and 25 % in the arm B ($P = 0.032$) the complete response was 19 % vs 6 % in the arm A and B respectively. The partial response was 44 % (arm A) vs 19 % (arm B). Stable disease 31 % vs 38 % in the arm A and arm B respectively, progression of the disease 6 % in (arm A) and 38 % in (arm B) with similar toxicities in both groups. **CONCLUSIONS:** The treatment outline with gabapentina is more effective and very more tolerated versus carbamazepina, in the patient with pain neuropathic and breast cancer disease.

KEY WORDS: Pain neuropathic, gabapentina, carbamazepina, treatment.

INTRODUCCIÓN

E

l cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres europeas y norteamericanas. El número de cánceres de mama no

infiltrantes es de aproximadamente 20 000-30 000 nuevos casos ⁽¹⁻³⁾. La incidencia de carcinoma de mama aumentó en 4 % durante los últimos 4 años. Gracias a la disponibilidad de una técnica mamográfica eficaz y a la difusión de su uso, se ha logrado conocer el número de casos diagnosticados entre 1985 y 2004; la mejoría en las técnicas diagnósticas contribuye en cierta medida a la mayor incidencia de la enfermedad, ya que se diagnostican cada vez más lesiones incipientes ⁽⁴⁻⁶⁾.

El carcinoma de mama es una de las causas más frecuentes de muerte por cáncer en el sexo femenino ⁽⁷⁻⁹⁾. En Venezuela es la segunda causa de mortalidad en mujeres después del cáncer de cuello uterino ^(10,11). Aproximadamente el 30 % de las pacientes se diagnostica en estadios avanzados o metastático.

El dolor se considera una respuesta neurofisiológica muy compleja, que se diferencia notablemente de cualquier otra experiencia sensorial. Se entiende como la percepción de la nocicepción y ésta se define como la actividad producida en el sistema nervioso por efecto de estímulos que real o potencialmente lesionan los tejidos. Como otras percepciones, el dolor se determina por interacciones entre el conjunto de mecanismos sensorios neurales y otros factores que representan los diferentes procesos fisiopatológicos que lo desencadenan.

El dolor es definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor que es la más aceptada por la comunidad científico médica, así: "El dolor es una vivencia sensorial y afectiva desagradable asociada a lesión tisular real o potencial que se describe en términos de dicha lesión" ⁽¹²⁾.

En general, y en toda la población de enfermos que padecen procesos cancerosos, el dolor se estima que aparece en un 40 %, mientras que está presente en el 70 % de enfermos en proceso terminal ⁽¹³⁾. Se presenta sobre todo asociado a depresiones, o a estar mezclado con

síndromes de ansiedad. La existencia del dolor en el cáncer puede producir un trastorno en el proceso normal de interpretación y valoración de la propia situación, que es fundamental para que el sujeto pueda reaccionar al estrés producido por el cáncer y el tratamiento aplicado. Puede aumentar así el sentido de vulnerabilidad y podría llevar al sujeto a situaciones límites si no dispone del apoyo psicoafectivo y espiritual adecuado.

La existencia de dolor en el enfermo oncológico va a estar determinado por el tipo tumoral y la extensión del mismo. Se presenta con más frecuencia en tumores óseos, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de mama y cáncer genito urinario, siendo muy poco frecuente en linfomas y leucemias.

En relación con la etiología, los síndromes dolorosos en el enfermo oncológico pueden producirse por causas diversas: a) invasión directa del tumor, que alcanza el 78 % de los casos ingresados, y el 68 % en los pacientes ambulatorios; b) secundario al tratamiento, que supone el 19 % de pacientes ingresados y un 25 % en pacientes ambulatorios; c) otras causas, que representa un 3 % y un 10 % respectivamente.

Una parte de situaciones de dolor crónico de origen oncológico es determinada directamente por el tumor ⁽¹⁴⁾. Las metástasis óseas son las causas más frecuentes de dolor en el enfermo oncológico, especialmente aquellas que tienen su origen en pulmón, mama y próstata. Se presenta como dolor focal, multifocal o generalizado. Los síndromes dolorosos vertebrales son los observados con mayor frecuencia, ya que esa localización representa el lugar más común de metástasis óseas. De ellos la localización torácica representa un porcentaje muy elevado.

El dolor neuropático en cáncer de mama es efecto de las lesiones directas periféricas y central (disfunción en el sistema nervioso) ^(4,15). Se caracteriza por presencia de alodinia,

disestesia, parestesias y paroxismos de dolor agudo distribuidos en el trayecto de nervios o plexos ^(5,16).

El dolor en las pacientes con cáncer de mama puede aumentar con la progresión de la enfermedad. La intensidad se incrementa en etapas terminales y existen estudios en que el 50 % de las pacientes sufre dolor en estadios iniciales, 51 % en fases intermedias y 74 % en etapas avanzadas o terminales. Otros estudios reportan el dolor en 50 %-75 % en etapa inicial y a 90 % en fases terminales ^(7,17).

La principal indicación clínica de los anticonvulsivantes es el dolor neuropático, y dentro de este tipo de dolor, estos fármacos son más eficaces en el dolor paroxístico, lancinante, propio de muchas neuralgias.

La gabapentina salió al mercado a partir de 1995 y debido a sus bajos efectos secundarios es uno de los fármacos de elección para el dolor neuropático ^(8,18). Se han observado excelentes resultados en el alivio del dolor neuropático periférico, como en la neuropatía diabética o posherpética y se ha analizado su efectividad en el dolor central. Mucho se ha escrito sobre la dosis ideal y útil en el alivio del dolor. Se aconseja iniciar con dosis de 300 mg diarios e incrementarlos hasta 3 600 mg, lo cual a veces es intolerable para el paciente, quien puede presentar náuseas, vómitos, mareos, ataxia y otros efectos secundarios. Por estas razones hay estudios que recomiendan no incrementar la dosis, sino combinarlos con otros anticonvulsivantes o antidepresivos, con lo cual se obtienen máximos efectos benéficos y menores efectos secundarios ^(9,19).

La carbamazepina se absorbe con lentitud e irregularmente por vía oral, sobre todo a dosis altas, por lo que se recomienda dividir las dosis diarias en tres o cuatro tomas. Produce autoinducción de las enzimas hepáticas, por lo que acelera su propio metabolismo y se va disminuyendo progresivamente la concentración plasmática ^(10,20). Entre los efectos secundarios

destacan las náuseas, cefaleas, mareos, reacciones cutáneas por hiper-sensibilidad, e hiponatremia por acción antidiurética ⁽²¹⁾.

Debido al alto porcentaje de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que refieren dolor neuropático, nos motivamos a realizar este trabajo de investigación; en el pasado no encontramos reportados estudios similares, el nuestro es fase III, para precisar el tratamiento ideal entre gabapentina vs carbamazepina.

OBJETIVO

Determinar la eficacia, en términos de respuesta clínica, del tratamiento con gabapentina comparada con carbamazepina en mujeres con cáncer de mama ST I, II, III y IV, con sintomatología de dolor neuropático.

MÉTODOS

Este es un estudio prospectivo, aleatorizado, fase III. Consiste en dos brazos de tratamiento (brazo A y brazo B) que incluyó 32 pacientes (mujeres) con diagnóstico de cáncer de mama estadios I, II, III y IV, provenientes de las consultas externas del servicio de Medicina Interna Oncológica (MIO), del servicio de Mama (SD) y de la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) del Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti" (IOLR) de Caracas, Venezuela, durante un período comprendido entre abril de 2005 y octubre de 2005.

Se obtendrá un consentimiento informado de cada paciente y una vez que la paciente es considerada elegible será asignada a un tratamiento (aleatorización). Para evitar un desnivel entre los brazos de tratamiento, se aplicarán los siguientes factores de pronóstico: estadio, número de órganos afectados, afectación visceral o no.

Para ingresar al estudio la paciente deberá de cumplir con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres entre 18 y 70 años de edad.
- Diagnóstico histológico de cáncer de mama.
- Estadía clínica: I, II A, II B, III A, III B y IV.
- Karnofsky mayor o igual a 70 %.
- Enfermedad clínicamente medible, demostrada por mamografía, ecosonograma mamario, ecosonograma abdominal, pélvico y radiografía de tórax.
- Sintomatología caracterizada por dolor neuropático.
- Consentimiento informado por escrito, previo al inicio del tratamiento.
- Reserva medular, función hepática y renal conservada:

1. Hemoglobina: igual o mayor a 9 g/dL
2. Contaje total de glóbulos blancos: igual o mayor a 3 000 cel/mL
3. Contaje absoluto de neutrófilos (CAN): igual o mayor a 1 500 cel/mL
4. Contaje plaquetario: igual o mayor a 100 000/mL.
5. Alanina transferasa y aspartato transferasa: Con valor menor o igual de 1,5 veces su valor máximo normal (VMN).
6. Bilirrubina total: < 2 veces su VMN.
7. Creatinina sérica: $\leq$ 1,5 mg/dL.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujer lactante o embarazada.
- Edad inferior a 18 años o superior a 70 años.
- Desorden psiquiátrico o neurológico que limite la comprensión del consentimiento informado.
- Antecedente de haber sido tratadas por alguna

otra neoplasia que no fuese cáncer de mamas, excepto cuello uterino *in situ* o carcinoma de piel distinto al melanoma cutáneo.

- Evidencia clínica de cardiopatía o trastorno del ritmo cardíaco asociado.
- No dolor de carácter neuropático.

A cada paciente se le realizará una historia clínica y los siguientes estudios de extensión:

- Mamografía y ecosonograma mamario bilateral.
- Radiografía de tórax.
- Ecosonograma abdominal y pélvico.
- Gammagrama óseo.
- Perfil hematológico y bioquímico.

Estos estudios de extensión se realizarán antes de comenzar el tratamiento y a las cuatro semanas para evaluar respuesta.

El estadio clínico de la enfermedad será determinado según los criterios establecidos por el Comité Americano Conjunto sobre Cáncer en el año 2002. (*American Joint Committee on Cancer*) (AJC).

CRITERIOS PARA EVALUAR RESPUESTA

Se utilizaron los siguientes criterios:

- ENFERMEDAD MEDIBLE: medida bidimensional producto de diámetros mayores perpendiculares.
- RESPUESTA COMPLETA: es la desaparición de toda evidencia de dolor.
- RESPUESTA PARCIAL: es el alivio del dolor en un 50 % o más.
- RESPUESTA ESTABLE: cuando el alivio del dolor se mantiene constante.
- RESPUESTAS TOTALES: es la suma de las respuestas completas y parciales.
- PROGRESIÓN: aumento de la intensidad

del dolor en un 25 %.

- NO RESPUESTA: cualquier respuesta inferior a la respuesta parcial, esta podría ser por progresión del dolor o por respuesta estable.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Una vez que la paciente es incluida en el estudio será aleatorizada a recibir cualquiera de los dos esquemas de tratamiento, el cuál será planificado en la UCP.

BRAZO A: 16 pacientes. (Tratamiento coadyuvante)

- Gabapentina: 300 mg vía oral (8:00 p.m.) por 3 días.
- Gabapentina: 300 mg vía oral (8:00 a.m. y 8:00 p.m.) a partir del 4° día.
- Gabapentina 300 mg vía oral (8:00 a.m./2:00 p.m. y 8:00 p.m.) a partir del 7° día.
- A partir de este punto se aumenta en un 50 % la dosis cada 3 días si no hay respuesta del dolor.
- Suspender aumento de dosis al tener respuesta completa o dosis máxima 3 600 mg.

BRAZO B: 16 pacientes. (Tratamiento coadyuvante)

- Carbamazepina: 200 mg vía oral (8:00 p.m.) por 3 días.
- Carbamazepina: 200 mg vía oral (8:00 a.m. y 8:00 p.m.) a partir del 4° día.
- Carbamazepina: 200 mg vía oral (8:00 a.m. / 2:00 p.m. y 8:00 p.m.) a partir del 7° día.
- A partir de este punto se aumenta en un 50 % la dosis cada 3 días si no hay respuesta del dolor.
- Suspender aumento de dosis al tener respuesta completa o dosis máxima 1 200 mg.

Se reportará por la UCP, la evaluación visual análoga para el dolor (EVA) semanalmente, además la toxicidad al tratamiento y efectos secundarios. Se realizará hematología completa, urea, creatinina, transaminasas, mensualmente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas serán resumidas mediante la media aritmética y la desviación estándar. Las variables cualitativas serán resumidas mediante porcentajes. La prueba de Fisher se utilizará para establecer las diferencias entre las variables. El nivel de significancia estadística (P) será $>0,05$.

RESULTADOS

Entre abril de 2005 y octubre de 2005 se evaluaron en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti" un total de 32 pacientes, todas del sexo femenino, con el diagnóstico de cáncer de mama.

La edad mínima registrada para el estudio fue de 36 años y la máxima de 68 años en el grupo de gabapentina, en tanto que la edad mínima para el brazo de carbamazepina fue de 36 años y la máxima de 68 años con una mediana de 49 en ambos brazos (ns). Se puede evidenciar que al comparar ambos brazos no hay diferencias significativas en cuanto a la mediana de edad. (Cuadro 1).

También se observa que en el brazo A (gabapentina) hay un total de 8 pacientes (50 %) con una edad mayor a los 50 años y 8 pacientes (50 %) con una edad menor a los 50 años, en el brazo B (carbamazepina) hay un total de 8 pacientes (50 %) con una edad mayor a los 50 años de edad y 8 pacientes (50 %) con una edad menor de 50 años de edad.

Del total de las pacientes (32) que ingresaron al estudio pertenecían a varios estadios: ST I,

Cuadro 1. Edad en ambos brazos (gabapentina y carbamazepina)

Edad	Gabapentina		Carbamazepina	
	(n)	%	(n)	%
36 – 40	2	13	1	6
41 – 45	4	25	5	31
46 – 50	2	13	1	6
51 – 55	3	19	4	25
56 – 60	1	6	1	6
61 – 65	2	13	2	13
66 – 70	2	13	2	13

II, III, IV; recibiendo quimioterapia (Qt) con antraciclinas. En cuanto al número de pacientes por estadios corresponde de la siguiente manera: 0 pacientes en los ST I, 2 pacientes (13 %) para ambos brazos con ST II A, 3 pacientes (19 %) en ambos brazos con ST II B, 4 pacientes (25 %) en ambos brazos con ST III A; 6 pacientes (38 %) en el brazo A y en el brazo B con ST III B y 1 paciente (6 %) ST IV en ambos brazos. No hay diferencias en número de pacientes en los distintos estadios. Recordando que se estadificó de acuerdo a los criterios establecidos por AJC 2002. El número mayor de pacientes se encuentran en el ST III B es igual para ambos brazos. Además de la edad, sexo y de la estadificación inicial, se aplicaron los siguientes factores: clasificación histológica, EVA, quimioterapia recibida.

En la histología se observó el predominio del carcinoma ductal infiltrante en los dos brazos, 9 pacientes en cada brazo que representa un 56 % del total, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante en 7 pacientes, un 44 % en cada brazo. No hay diferencias significativas en cuanto a la clasificación histológica.

Todas las pacientes que fueron incluidas en este estudio recibieron Qt a base de antraciclinas, entre esos esquemas que tenemos: la mayoría recibieron como primer esquema AC (adriamicina, ciclofosfamida), 9 pacientes (56 %) en

el brazo A y 10 pacientes (63 %) en el brazo B; otras recibieron CAF (ciclofosfamida, adriamicina, 5 – fluouracilo), 7 pacientes. (44 % en el brazo A y 6 pacientes (38 %) en el brazo B. Hay que aclarar que este porcentaje es del total de cada grupo de 16 pacientes.

Un punto muy importante para evaluar la respuesta, es el puntaje de la EVA antes de iniciar cualquiera de los dos esquemas de tratamiento, por tal razón en este estudio se evidenció que la mayoría de las pacientes reportaba EVA en el rango de 9 a 10 puntos un total de 6 pacientes en cada brazo que representa un (38 %) del total de las pacientes que integra el brazo. En segundo lugar EVA en el rango de 7 a 8 puntos un total de 5 pacientes (31 %) en cada brazo. En tercer lugar EVA en el rango de 5 a 6 puntos un total de 3 pacientes (19 %) en cada brazo. Y por último EVA de 3 a 4 puntos en 2 pacientes de ambos brazos que equivale a un porcentaje del (13 %). No hay diferencias significativas en cada brazo. (Cuadro 2).

Cuadro 2. Escala visual análoga en ambos brazos.

EVA	Gabapentina n / %	Carbamazepina n / %
9 a 10	6 / 38	6 / 38
7 a 8	5 / 31	5 / 31
5 a 6	3 / 19	3 / 19
3 a 4	2 / 13	2 / 13

En relación con las características de las pacientes en cada brazo no hay diferencias significativas. Se desprende que ambos grupos son comparables en edad, sexo, estadificación inicial, histología, quimioterapia recibida y puntaje de EVA antes de ser aleatorizada al estudio.

En el grupo de gabapentina 14 pacientes recibieron dosis máxima (3 600 mg), debido a que se evidenció con estas dosis algún criterio de respuesta, 2 pacientes recibieron dosis hasta 1 800 mg y se evidenció respuesta completa. En el grupo de carbamazepina las 16 pacientes recibieron las dosis máximas de 1 200 mg, debido a que con estas dosis se evidenció algún criterio de respuesta.

Se observaron diferencias significativas en las tasas de respuestas entre los dos brazos, 19 % de respuestas completas (3/16) en el brazo A (gabapentina) en comparación con el brazo B con (carbamazepina) el cual se evidenció un 6 % de respuestas completas (1/16). En relación con respuestas parciales tenemos que en el (brazo A) se evidenció un 44 % (7/16) en comparación con el (brazo B) un 19 % (3/16) enfermedad estable en un 31 % (5/16) en el brazo A en comparación con el brazo B en un 44 % (7/16).

En cuanto progresión de enfermedad tenemos un 6 % (1/16) en el brazo de la gabapentina en comparación con un 31 % (5/16) en el brazo de la carbamazepina.

Las respuestas globales son 63 % en el brazo A en comparación con 25 % en el brazo B. Al comparar las tasas de respuesta entre ambos brazos tenemos un valor de $P = 0,033$ lo que es estadísticamente significativa a favor del grupo de la gabapentina.

Otro punto que evaluamos en el presente trabajo y que es muy importante es en relación con las toxicidades, las cuales se evidenciaron a partir de la tercera semana. La toxicidad más frecuente fue somnolencia en 16 pacientes de ambos brazos con un porcentaje del 100 % para cada brazo, seguido de mareos en 6 pacientes (38 %) en cada brazo. Cefalea la cual se observó en 4 pacientes (25 %) en el brazo A y en 5 pacientes (31 %) en el brazo B. La toxicidad gastrointestinal (náuseas y/o vómitos) en 3 pacientes (19 %) del brazo con gabapentina y en 3 pacientes (19 %) en el brazo de carbamazepina.

Otra toxicidad reacción cutánea (6 %) y fue en el brazo B (carbamazepina). Ningún paciente ameritó suspensión del tratamiento ni reducción de dosis. La tasa de toxicidad no difiere entre ambos grupos ($P = 1,000$) y ($P = 0,033$). Los pacientes que recibieron tratamiento con gabapentina respondieron favorablemente. La tasa de respuesta difiere significativamente entre ambos grupos a favor del brazo A con gabapentina. (Cuadro 3).

$P = 1,000$ La tasa de toxicidad no difiere entre ambos grupos = 1,000 (Cuadro 4).

Cuadro 3. Tasas de respuestas

Respuestas	Gabapentina		Carbamazepina	
	n	%	n	%
Total		16		16
respuesta completa (RC)	3	19	1	6
respuesta parcial (RP)	7	44	3	19
enfermedad estable (EE)	5	31	7	44
progresión	1	6	5	31
respuesta global (RC) + (RP)	10	63	4	25

Cuadro 4. Toxicidad en ambos brazos.

Toxicidades	Gabapentina		Carbamazepina	
	n	%	n	%
Somnolencia	16	100	16	100
Mareos	6	38	6	38
Cefalea	4	25	5	31
Náuseas y/o vómitos	3	19	3	19
Reacciones cutáneas	0		1	6

DISCUSIÓN

Se realizó este estudio prospectivo, aleatorizado, fase III, en el Instituto de Oncología “Dr. Luis Razetti” con el fin de estudiar y tener otras posibilidades terapéuticas, para los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con dolor neuropático.

Por tal motivo en nuestra práctica clínica nos encontramos con pacientes que refieren dolor neuropático y en este momento existe la disyuntiva de cual esquema de tratamiento es el más adecuado para estas pacientes. Razón por el cual elaboramos el presente estudio, para buscar la alternativa terapéutica en estas pacientes. Además se evidenció que ambos grupos eran comparables en cuanto a edad, estadio, clasificación histológica, Qt recibida y EVA. Esto nos permitió establecer comparaciones de tipo estadístico entre ambos grupos.

El cáncer de mama es una enfermedad de un mayor porcentaje en mujeres, por tal razón todas nuestras pacientes del estudio son del sexo femenino en concordancia con lo establecido en la literatura internacional⁽¹⁾. En relación con la edad fue el rango de 41 – 45 años el que posee la mayor cantidad de pacientes en ambos brazos, debido de que a mayor edad existe mayor probabilidad de cáncer de mama tal como se establece en diferentes literaturas⁽¹⁾.

La mayoría de las pacientes pertenecían a los estadios III B (38 %) en ambos brazos, esto se debe a que las pacientes acuden ya con una enfermedad en estadios avanzados y el riesgo de presentar dolor es mayor en estadios avanzados que en estadios iniciales.

En relación con la histología en cáncer de mama por orden de frecuencia establecidas en todas las literaturas referente al tema⁽³⁾, se encuentran entre los infiltrantes el carcinoma ductal en un 60 %, seguido del carcinoma lobulillar en un 15 % - 20 %, esto coincide con los dos tipos de histología que se evidenció en este estudio que fueron carcinoma ductal

infiltrante en un (56 %) en ambos brazos seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (44 %) también en los dos brazos.

El esquema de QT que más utilizado fue el AC (adriamicina 60 mg/m², ciclofosfamida 600 mg/m²) D1 cada 21 días por 4 ciclos, seguido por el otro esquema CAF (ciclofosfamida 500 mg/m² D1, adriamicina 50 mg/m² D1, 5-fu 500 mg/m² D1 y D 8) por 6 ciclos.

Las pacientes que recibieron previamente radioterapia (Rt) fueron aquellas cuya tumoración medía más de 5 cm o tenían 4 ganglios o más positivos, o se le realizó mastectomía parcial. De esta forma se cumplieron las indicaciones de Rt según ASCO *Clinical Practice Guidelines* 2001 el cual establece: pacientes con 4 o más ganglios positivos (G +) deben recibir Rt pos mastectomía. Todos los pacientes con 4 o más G + deben recibir Rt supraclavicular de rutina posmastectomía, pacientes con 1 a 3 G + no tienen indicación de rutina de Rt posmastectomía con tumores T1 / T2. Fueron incluidas todos los estadios III A y III B, los IIB porque todas tenían una tumoración mayor de 5 cm (T 3). En las pacientes de los ST II A aunque tenían una tumoración menor de 5 cm el antecedente de mastectomía parcial oncológica fue una indicación formal de Rt.

La literatura internacional, reporta según frecuencia los sitios donde se disemina el cáncer de mama y son: 1) huesos 71 %, 2) pulmón 69 %, 3) hígado 65 %, 4) pleura 51 %, 5) suprarrenales 49 %, piel 30 %, 7) tiroides 24 %, 8) cerebro 22 %, 9) ovarios 20 %, 10) pericardio 19 %.

En cuanto a la EVA se observa que la mayoría de las pacientes pertenecen al grupo de un puntaje de 7 o mayor. Todas con dolor neuropático, descrita por 29 de nuestras pacientes como de tipo punzante, mientras que 3 pacientes las describen como de carácter lancinante.

Las tasas de respuestas en el presente trabajo, evidenció una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,033$) a favor del brazo con gabapentina, con una respuesta global del 63 %. Estas tasas de respuestas elevadas en nuestro estudio se explican por el número bajo de pacientes.

La mayor toxicidad que se evidenció en el presente estudio, fue la somnolencia en todos los pacientes, el 100 % en cada brazo. Se observó mareos en el 38 % de ambos brazos siendo la segunda toxicidad más frecuente. La tercera toxicidad en este estudio fue la cefalea 25 % en el brazo A y 31 % en el brazo B. La cuarta toxicidad evidenciada por orden de frecuencia son las náuseas y vómitos en 3 pacientes (19 %) en ambos brazos de 32 pacientes en total; estas tasas bajas de toxicidades gastrointestinales posiblemente se deba al uso de antieméticos como la metocloplamida. La quinta toxicidad evidenciada fue reacción cutánea en el 6 % del brazo B (carbamazepina).

Hay que aclarar la importancia de este estudio debido a que no existe otro similar para realizar la comparación de los resultados.

En conclusión se realiza un estudio prospectivo, aleatorizado, ante la necesidad de

la búsqueda del tratamiento más efectivo a ofrecer a las mujeres con dolor neuropático con el diagnóstico de cáncer de mama y con unas mayores tasas de respuestas y menores toxicidades. Evidenciando en este estudio una efectividad aceptable con unas toxicidades manejables al tratamiento con gabapentina en estas pacientes, en las cuales teníamos la duda de que tratamiento era más efectivo. Podemos resumir así:

1. La gabapentina versus carbamazepina demostró ser una alternativa eficaz en pacientes con dolor neuropático y el diagnóstico de cáncer de mama.
2. La gabapentina versus carbamazepina en dolor neuropático con el diagnóstico de cáncer de mama demostró una superioridad con diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las tasas de respuestas.
3. La gabapentina demostró unos porcentajes de toxicidad igual que el brazo de carbamazepina.
4. El tratamiento con gabapentina es bien tolerado con toxicidades manejables.
5. La toxicidad más frecuente con gabapentina fue la somnolencia en 100 % de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Kluch J, Donegan W, Slooten F, et al. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA*. 1996;275:913-918.
2. Amer M. Chemotherapy and pattern of metastase in breast cancer patients. *J Surg Oncol*. 1982;19:101-106.
3. Gloeckler R, Harris A, Edwards BK, Blot WJ. Cancer Rates and Risks. NIH Publication. 1996;96:42-43.
4. Caraceni A, Samige J, Huye D. Clinicopathologic correlates of common cancer pain syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10:57-58.
5. Foley KM, Ahern R, Gorson KC. En: Harris JR, editor. Breast disease. Brachial plexopathy in patients with breast cancer. Filadelfia: JB Lippincott; 1987.p.532-537.
6. Olsen NK, Pfeiffer P, Johannsen L, Folg G. Radiation induced brachial plexopathy: Neurological follow-up in 161 recurrence-free breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26:43-49.
7. Woodruff R, Acosta G. Dolor por cáncer. México DF: Medigraphic Editores SA de CV; 1998:74-81.
8. Rosner H, Rull JA, Tanelian DL. Gabapentin adjunctive

- therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain*. 1996;12(1):56-58.
9. Backonja M, Farré D, Gurti V. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA*. 1998; 280(21):1831-1836.
 10. McQuay HJ, Rosd D. Carbamazepina for management of pain. *BMJ*. 2004;432:1047-1052.
 11. MSDS. Disponible en: URL: <http://www.msds.gov.ve>.
 12. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Copen D, Brag D, Fredrin F, et al. Medical progress: Breast cancer. *N Engl J Med*. 1992;327:319-328.
 13. Singletary S, Craig A, Pandora A, Lawrence W, Donald B, Kirby B, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:628-636.
 14. Caraceni A, Samige J, Huye D. Clinicopathologic correlates of common cancer pain syndromes. *Hematol Oncol, Clin North Am*. 1996;10:57-58.
 15. Lang CH, Beardon P, Ladlow M. Drug management of pain caused by cancer: A study of general practitioners treatment attitudes and practices. *Pall Med*. 1999:267-280.
 16. Joranson DE. Availability of opioids for cancer pain: Recent trends, assessment of system barriers, new world health organization guidelines, and the risk of diversion. *J Pain Symptom Manage*. 1993;6:353-360.
 17. Savage SR. Addiction in the treatment of pain: Significance, recognition, and management. *J Pain Symptom Manage*. 1993;5:265-278.
 18. Bonica JJ. Cancer Pain. En: Bonica JJ, editor. *The management of pain*. 2a edición. Filadelfia: Lea and Febiger; 1990.p.400-460.
 19. Bonica JJ. Treatment of cancer pain: Current status and future need. En: Fields HL, Cervero R, editores. *Proceedings of the fourth World Congress of pain*. Seattle, Washington. 1984.
 20. Bonica JJ, Buckley FP, Moricca G. Neurolytic blockade and hypophysectomy. En: Bonica JJ, editor. *The management of pain*. 2a edición. Filadelfia: Lea and Febiger; 1990.p.1980-2039.
 21. Cleeland CS. Barriers to the management of cancer pain. *Oncology*. 2005;2:52-59.