

¿Existe evidencia científica para el empleo de perampanel en el dolor neuropático?

Antonio Alcántara-Montero^a, Sandra R. Pacheco-de Vasconcelos^b

^a Centro de Salud Manuel Encinas. Consultorio de Malpartida de Cáceres. ^b Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres, España.

Correspondencia: Dr. Antonio Alcántara Montero. Centro de Salud Manuel Encinas. Consultorio de Malpartida de Cáceres. C/ Fajardo, 41. E-10910 Malpartida de Cáceres (Cáceres).

E-mail: a.alcantara.montero@hotmail.com

Aceptado tras revisión externa: 17.06.22.

Conflicto de intereses: No declarado.

Cómo citar este artículo: Alcántara-Montero A, Pacheco-de Vasconcelos SR. ¿Existe evidencia científica para el empleo de perampanel en el dolor neuropático? *Rev Neurol* 2022; 75: 21-2. doi: 10.33588/rn.7501.2022170.

© 2022 Revista de Neurología

Hemos leído con mucho interés el artículo titulado 'Tratamiento de la epilepsia con perampanel: desde la terapia añadida a la conversión a monoterapia', publicado por Rafael Toledano y Antonio Gil-Nagel en *Revista de Neurología*. Los autores revisan la evidencia existente sobre el tratamiento con perampanel (PER) en conversión a monoterapia, concluyendo que, en la práctica clínica habitual, el PER es un tratamiento eficaz y bien tolerado cuando se usa en conversión a monoterapia, en dosis relativamente bajas, en pacientes con crisis focales y tonicoclónicas generalizadas [1].

En trabajos recientemente publicados, el PER se utiliza fuera de indicación en el dolor neuropático [2]. Por otro lado, existen publicaciones sobre los potenciales beneficios de algunos antiepilépticos fuera de indicación en el dolor neuropático [3,4]; pero ¿existe evidencia científica para el empleo del PER en el dolor neuropático? Teniendo en cuenta estas premisas, realizamos una búsqueda bibliográfica hasta abril de 2022 en las bases de datos PubMed, Google académico, Web of Science, Scopus y Cochrane Central. Los términos de búsqueda utilizados fueron 'perampanel and neuropathic pain' y 'perampanel and pain'. Se incluyeron estudios preclínicos y clínicos que evaluaran el efecto del PER en adultos con dolor crónico o dolor neuropático, publicados en lengua inglesa, sin límite de fecha. Se identificaron cuatro

estudios preclínicos, un ensayo clínico realizado en pacientes con distonía cervical y un caso clínico en una paciente con síndrome de dolor regional complejo de tipo 1.

Khangura et al investigaron el efecto atenuador del dolor del PER en el dolor neuropático inducido por una lesión por constricción crónica. La lesión por constricción crónica se provocó atando cuatro ligaduras sueltas alrededor del nervio ciático. El dolor se evaluó constatando la hiperalgesia mecánica, la alodinia al frío y la hiperalgesia al calor en los días 7 y 14 después de la intervención quirúrgica. El día 14 del postoperatorio se administró PER (3 y 6 mg/kg por vía oral) 30 min antes de la prueba de evaluación del dolor. Las lesiones por constricción crónica dieron lugar a una aparición significativa de dolor y los síntomas máximos se observaron el día 14. El PER atenuó significativamente la hiperalgesia mecánica, la alodinia al frío y la hiperalgesia al calor inducidas por lesión por constricción crónica en distintos intervalos de tiempo, de 30, 60, 90 y 120 minutos, y se observó un efecto más sustancial con la dosis de 6 mg/kg. A las ratas sometidas a lesión por constricción crónica se les administró naloxona antes del tratamiento con PER para explorar el posible papel de los opioides en los efectos antinociceptivos del PER. La naloxona redujo significativamente los efectos atenuantes del dolor del PER, lo cual indica que el sistema opioide tiene un papel crítico en el efecto antinociceptivo del PER. Los autores concluyen que el PER tiene potencial de atenuación del dolor en el dolor neuropático inducido por lesión por constricción crónica, lo que quizás se deba a que está parcialmente mediado por el sistema opioide [5].

Hara et al investigaron si el PER intratecal atenuaba el dolor neuropático y el dolor inflamatorio. Se indujo una lesión por constricción crónica en el nervio ciático en ratas macho Sprague-Dawley. Se evaluaron los efectos del PER intratecal (10, 30 o 100 μ g) sobre la hiperalgesia mecánica y al frío mediante la prueba electrónica de von Frey y la prueba de la placa fría, respectivamente. Se evaluaron las ratas normales en términos de nocicepción inflamatoria mediante la prueba de la formalina, y de función motora mediante la prueba del rotarod. En las ratas con lesión por constricción crónica, el PER aplicado en la médula espinal inhibió la hiperalgesia mecánica y al frío de forma dependiente de la dosis. En las ratas normales,

el PER suprimió notablemente las respuestas de fase temprana y de fase tardía en la prueba de la formalina y afectó levemente al rendimiento motor durante un período breve con la dosis más elevada. Esos resultados indican que el PER ejerce acciones antinociceptivas sobre el dolor neuropático e inflamatorio persistente en la médula espinal [6].

De Caro et al estudiaron los posibles efectos analgésicos y antiinflamatorios del PER en modelos de dolor agudo y crónico. Se administró PER por vía oral, bien de forma aguda (5 mg/kg) o bien de forma repetida (3 mg/kg/día durante cuatro días), y se evaluó la respuesta al dolor empleando modelos de sensibilidad nociceptiva, dolor visceral e inflamatorio, y alodinia e hiperalgesia mecánica inducidas por una lesión por constricción crónica en el nervio ciático. El PER redujo de forma significativa la percepción del dolor en todas las pruebas de comportamiento, así como la alodinia y la hiperalgesia mecánica inducidas por lesión por constricción crónica en un régimen agudo (5 mg/kg). Ese efecto se observó también tras el tratamiento reiterado con la dosis de 3 mg/kg/día. Los efectos antinociceptivos, antialodínicos y antihiperalgésicos del PER se atenuaban cuando se administraba el antagonista selectivo del receptor cannabinoide de tipo 1 (CB1) AM251 (1 mg/kg/i.p.) antes del tratamiento con PER. Además, los análisis *ex vivo* mostraron que el PER aumentaba significativamente la expresión del CB1 y reducía las citocinas inflamatorias, es decir, factor de necrosis tumoral α , interleucina (IL)-1 β e IL-6, en la médula espinal. Según los autores de este trabajo, estos resultados expanden los conocimientos sobre los efectos antinociceptivos y antialodínicos del PER, y respaldan la participación del sistema cannabínico en su mecanismo de acción [7].

Tringali et al pusieron a prueba la hipótesis de que el PER puede modular la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), un neurotransmisor peptídico de gran importancia en la fisiopatología de la migraña, en un modelo animal *in vitro* que conllevaba la incubación estática de explantes troncoencefálicos de rata y la posterior medición del CGRP inmunorreactivo liberado en el medio de incubación. Se incubaron explantes troncoencefálicos agudos de rata en un medio simple o en un medio que contenía concentraciones graduadas de PER. La liberación al medio se evaluó mediante radioinmunoanálisis en condiciones

de referencia o tras la estimulación por secretagogos como concentraciones elevadas de potasio, veratridina o capsaicina. Se encontraron los siguientes hallazgos: a) bajo condiciones de referencia, el PER, administrado en el rango de 0,01-100 μM , inhibía de forma dependiente de la concentración la liberación del CGRP en comparación con los controles; la reducción era estadísticamente significativa a partir de 10 μM ; b) tras una hora de incubación, todos los estímulos despolarizadores indujeron un aumento significativo y uniforme en la secreción del CGRP; c) bajo estas condiciones, la liberación del CGRP estimulada por 56 mM KCl se vio significativamente reducida por el PER a partir de 0,1 μM , mientras que la secreción estimulada por la veratridina se vio significativamente reducida a partir de 1 μM ; y d) por el contrario, el PER no tenía efecto alguno sobre la liberación del CGRP inducida por la capsaicina hasta 100 μM . Estos hallazgos preliminares *in vitro* indican que el PER podría controlar la transmisión del dolor bajo condiciones de activación del sistema trigeminal, en un modelo preclínico que imita la fisiopatología de la migraña humana [8].

A nivel clínico, en humanos, sólo encontramos dos trabajos. En primer lugar, Fox et al realizaron un estudio multicéntrico, abierto, de fase 2a, para evaluar la tolerabilidad y la seguridad del PER en pacientes con distonía cervical primaria. Se incluyó a 25 pacientes que recibieron 2 mg/día de PER, con incrementos de 2 mg semanales durante seis semanas, hasta un máximo de 12 mg/día; la fase de mantenimiento fue de cuatro semanas y finalizó en la semana 10. Los criterios de valoración primarios incluyeron la tolerabilidad, definida como la capacidad de permanecer con PER durante el período de mantenimiento, en cualquier nivel de dosis, y la seguridad, determinada a partir de los efectos adversos recopilados en cada visita. Los criterios de valoración exploratorios secundarios incluyeron la escala de calificación de tortícolis espasmódica occidental de Toronto, la calidad de vida (perfil de impacto de la distonía cervical-58) y la escala de impresión clínica glo-

bal. En cuanto a los resultados, ocho sujetos abandonaron el estudio: cuatro por eventos adversos, tres por otros motivos y uno se perdió durante el seguimiento. Un sujeto toleró 12 mg/día; ocho sujetos (30,8%), 2 mg; el 19,2%, 4 mg/día, y el 15,4%, 6 u 8 mg/día. Todos los sujetos experimentaron efectos adversos. Los más comunes fueron mareos, desequilibrio e irritabilidad. Los puntos finales exploratorios de la escala de calificación de tortícolis espasmódica occidental de Toronto mostraron algunas puntuaciones de dolor mejoradas y, en el perfil de impacto de la distonía cervical-58, se mejoró el sueño. Los autores concluyen que la tolerabilidad al PER fue variable en sujetos con distonía cervical, y se consideran dosis más bajas para futuros estudios en esta población [9].

Chang y Park publicaron el caso clínico de una mujer de 61 años con síndrome de dolor regional complejo de tipo I en la parte inferior de la pierna y el pie derecho de siete años de evolución tras sufrir una fractura del pie derecho, con reducción abierta y cirugía de fijación interna. La paciente había recibido previamente sin éxito tratamiento con la combinación de pregabalina (300 mg/día), tramadol/paracetamol (225/1.950 mg al día) y nortriptilina (10 mg/día). Además, la prednisona en dosis altas (60 mg/día) también resultó ineficaz. Posteriormente, se administró PER (4 mg; 2 mg dos veces). La respuesta al tratamiento fue muy favorable, de forma que el día después del tratamiento con PER, el dolor desapareció por completo. Además, en el día 7 y al mes de seguimiento, no se informó de dolor en la parte inferior de la pierna y el pie derecho. Por otro lado, no se notificaron efectos adversos tras la administración de PER [10].

El PER, antagonista selectivo y no competitivo de los receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico, ha demostrado en modelos preclínicos sus beneficios en el tratamiento del dolor neuropático, así como su acción antiinflamatoria. Por ello, mientras que debería estudiarse más exhaustivamente el mecanismo del PER para comprender tam-

bién la relación entre los receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico y el sistema cannabínérgico, se podría considerar su posible uso en el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos y un mayor número de series de informes de casos publicados en modelos de dolor neuropático para dilucidar los beneficios del PER en estos pacientes.

Bibliografía

- Toledano R, Gil-Nagel A. Tratamiento de la epilepsia con perampanel: desde la terapia añadida a la conversión a monoterapia. *Rev Neurol* 2021; 73 (Supl 3): S1-7.
- Serrano-Afonso AA, Navarro-Siguero A, Paramés-Mosquera E, Ochoa-Mazarro D, Gálvez-Mateos R, Pérez-Hernández C. Hábitos de prescripción para el abordaje del dolor neuropático en España: resultados de la encuesta del grupo de trabajo de dolor neuropático de la Sociedad Española del Dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2021; 28: 137-47.
- Alcántara-Montero A, Sánchez-Carnerero CI. Lacosamida y dolor neuropático, una revisión. *Rev Neurol* 2016; 62: 223-9.
- Alcántara-Montero A, Sánchez-Carnerero CI. Acetato de eslicarbacepina en dolor neuropático, cefaleas y neuralgias craneales: evidencia y experiencia. *Neurología* 2019; 34: 386-95.
- Khangura RK, Bali A, Kaur G, Singh N, Jaggi AS. Neuropathic pain attenuating effects of perampanel in an experimental model of chronic constriction injury in rats. *Biomed Pharmacother* 2017; 94: 557-63.
- Hara K, Haranishi Y, Terada T. Intrathecally administered perampanel alleviates neuropathic and inflammatory pain in rats. *Eur J Pharmacol* 2020; 872: 172949.
- De Caro C, Cristiano C, Avagliano C, Cuozzo M, La Rana G, Aviello G, et al. Analgesic and anti-inflammatory effects of perampanel in acute and chronic pain models in mice: interaction with the cannabínérgic system. *Front Pharmacol* 2021; 11: 620221.
- Tringali G, Currò D, Navarra P. Perampanel inhibits calcitonin gene-related peptide release from rat brainstem in vitro. *J Headache Pain* 2018; 19: 107.
- Fox SH, Swan M, Jinnah HA, de Freitas MET, de Oliveira LM, Al-Shorafat D, et al. An open-label phase 2a study to evaluate the safety and tolerability of perampanel in cervical dystonia. *Mov Disord Clin Pract* 2021; 8: 743-9.
- Chang MC, Park D. Effectiveness of perampanel in managing chronic pain caused by the complex regional pain syndrome: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e27791.