



Eficacia de los gabapentinoides para disminuir la intensidad del dolor en la neuropatía dolorosa de los pacientes adultos que conviven con VIH.

Revisión sistemática de literatura

Autores

Angie Tatiana Daza Tangua y Camilo Andrés Henao Arango

Trabajo presentado como requisito para optar por el título de Especialista en Medicina de dolor y cuidado paliativo.

Asesor clínico o temático: Dr. Mateo Gómez

Asesor Metodológico: Victor Daniel Calvo Betancur

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Medicina de dolor y cuidado paliativo - Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2021

Eficacia de los gabapentinoides para disminuir la intensidad del dolor en la neuropatía dolorosa de los pacientes adultos que conviven con VIH.

Revisión sistemática de literatura

Autores

Angie Tatiana Daza Tangua y Camilo Andrés Henao Arango

Asesor clínico o temático: Dr. Mateo Gómez

Asesor Metodológico: Victor Daniel Calvo Betancur

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Medicina de dolor y cuidado paliativo - Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2021

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Universidad del Rosario

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Eficacia de los gabapentinoides para disminuir la intensidad del dolor en la neuropatía dolorosa de los pacientes adultos que conviven con VIH.

Revisión sistemática de literatura

Revisión sistemática

Estudiante: Angie Tatiana Daza Tangua y Camilo Andrés Henao Arango

Asesor clínico o temático: Dr. Mateo Gómez

Asesor Metodológico: Victor Daniel Calvo Betancur

Contenido

1. Título	5
2. Resumen	6
3.Planteamiento de problema	10
4.Justificación	13
5.MARCO TEÓRICO.....	14
6.DESENLACE	18
Principal.....	18
Secundarios	18
7.Metodología	18
8. Materiales y métodos.....	19
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	19
9. Alcances y límites de la investigación.....	59
10. Aspectos éticos	60
11. Presupuesto	62
12. Cronograma.....	63
13. Referencias.....	65
14. Anexos.....	71

1. Título

Eficacia de los gabapentinoides para disminuir la intensidad del dolor en la neuropatía dolorosa de los pacientes adultos que conviven con VIH.

Revisión sistemática de literatura

2. Resumen

Introducción: En individuos que conviven con VIH el reporte del dolor neuropático ha aumentado en los últimos años, por lo que la neuropatía por VIH representa un problema importante en la salud mundial. Los gabapentinoides, son medicamentos ampliamente utilizados en el tratamiento del dolor neuropático crónico pero en neuropatía asociada VIH no está claro el beneficio analgésico de estos.

Objetivo: Evaluar mediante una revisión sistemática de la literatura, la eficacia de los gabapentinoides para disminuir la intensidad del dolor en la neuropatía dolorosa de los pacientes adultos que conviven con VIH.

Materiales y métodos: Se elaboró una revisión sistemática exploratoria narrativa a través de una búsqueda bibliográfica en gestores de bases de datos en salud. Se seleccionaron 4 artículos completos de ensayos clínicos (EC) que abordaron el manejo del dolor neuropático con gabapentina o pregabalina, sin embargo solo se logró realizar análisis estadístico del desenlace primario en 3 de ellos.

Resultados y conclusión: Hay significancia estadística en 2 de los 3 estudios cuándo se evalúa la mejoría del dolor en la neuropatía dolorosa asociada a VIH al utilizar gabapentinoides, específicamente la pregabalina, sin embargo es necesario más estudios para determinar su efectividad. Son medicamentos seguros con poca posibilidad de efectos adversos.

Discusión: Son pocos los estudios que evalúan la eficacia de los gabapentinoides en el tratamiento de la neuropatía dolorosa asociada a VIH, se requieren más

investigaciones con protocolos que incluyan variables influyentes en el manejo de la infección por VIH y en el tratamiento analgésico que permitan dar mejores recomendaciones.

Palabras clave: VIH, dolor, neuropatía, gabapentina, pregabalina, gabapentinoides.

Abstract

Introduction: The report of neuropathic pain has increased in recent years in people living with HIV, which is why HIV neuropathy represents an important burden in public health. Gabapentinoids are widely used drugs in the treatment of chronic neuropathic pain, but there is not clear analgesic benefit in HIV associated neuropathy

Objective: To evaluate the efficacy of gabapentinoids in decreasing the intensity of pain in adult patients living with HIV with painful neuropathy.

Materials and methods: A narrative exploratory systematic review was prepared through a bibliographic search in health database managers. Four clinical trials (CT) addressed the management of neuropathic pain with gabapentin or pregabalin, however statistical analysis of the primary outcome was only possible in 3 of them.

Results and conclusion: There is statistical significance in 2 of the 3 studies for pain improvement in HIV-associated painful neuropathy using gabapentinoids, specifically pregabalin, however more studies are needed to determine its efficacy. These drugs had little chance of adverse effects in this analysis.

Discussion: There are few studies evaluating the efficacy of gabapentinoids in the treatment of painful neuropathy associated with HIV, more research is required with protocols that include variables in the management of HIV infection and in the analgesic treatment received, so that better recommendations can be drawn.

Key words: HIV, pain, neuropathy, gabapentin, pregabalin, gabapentinoids.

3.Planteamiento de problema

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se considera una enfermedad crónica grave, con alta prevalencia e incidencia en la población mayor de 18 años, siendo éste un problema de salud pública mundial, al punto de considerarse una pandemia.

Según el último reporte de ONUSIDA para el 2019 (1), 38 millones de personas en el mundo viven con VIH, en Colombia la situación no es muy diferente, al término del año 2019, se reportaron 109.056 (2).

La neuropatía por VIH fue reconocida previo a la introducción del tratamiento antirretroviral (ARV)(3). En pacientes sin tratamiento antirretroviral, el dolor neuropático ha sido informado hasta en un 12 % de los pacientes con VIH (4) (5), aumentando a un 40-60% en los que reciben ARV; de estos pacientes que experimentan dolor, cerca del 70-90% se cronifica y resulta incapacitante por lo que la neuropatía por VIH representa un problema importante y creciente de salud mundial (3).

Por lo anterior, la neuropatía dolorosa por VIH se ha convertido en un problema importante para los pacientes. Actualmente no hay suficiente información acerca de los mecanismos moleculares del tipo de dolor asociado a esta infección, por lo que muchos agentes convencionales utilizados como terapia farmacológica analgésica se han reportado con poca efectividad para proporcionar un alivio.

La neuropatía periférica sensitiva asociada al VIH, es una polineuropatía simétrica distal que depende de la longitud de la fibra nerviosa, se presenta con o sin manejo de

ARV, se conoce como una de las principales complicaciones neurológicas en la era de ARV y se caracteriza por ser típicamente refractaria a las terapias para dolor crónico actuales, asociándose con: desempleo, alteración de las actividades de la vida diaria y disminución significativa en la calidad de vida(6). El aumento de la edad y la talla parecen ser factores de riesgo universales para la neuropatía, mientras que los factores de riesgo modificables incluyen: SIDA avanzado, menor recuento de CD4, infección no tratada y exposición a algunos ARV, además, el diagnóstico de neuropatía asociada al VIH depende únicamente del resultado de una historia clínica y/o examen físico completo. Sin embargo, realizar un examen neurológico integral requiere tiempo y entrenamiento especializado, siendo este otro factor de riesgo que puede limitar su diagnóstico y tratamiento óptimo(7).

Las personas con diagnóstico de VIH continúan teniendo una calidad de vida sustancialmente menor en comparación con la población general, inclusive si tienen buen control virológico y si son inmunológicamente estables, la evidencia sugiere que además de la infección subyacente, influyen también las circunstancias sociales, los problemas interpersonales, la alta comorbilidad como depresión, el uso de sustancias psicoactivas y la presencia de síntomas crónicos, entre ellos el dolor (8).

El manejo óptimo de una patología dolorosa crónica, en especial para el dolor neuropático, se ha convertido en un reto médico en donde se utilizan múltiples estrategias farmacológicas, siendo los gabapentinoides (pregabalina y gabapentina) los más utilizados. Sin embargo, la evidencia de la efectividad analgésica de este grupo de medicamentos para la neuropatía asociada al VIH es limitada (9).

Por lo que uno de los objetivos de esta revisión es analizar la eficacia de terapia farmacológica con gabapentinoides en adultos con neuropatía dolorosa asociada a VIH, evaluando su capacidad de disminuir la intensidad del dolor y los posibles efectos adversos.

4. Justificación

La polineuropatía dolorosa asociada a VIH se considera una patología común que puede tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes(10), lo que hace necesario desarrollar conocimiento sobre las posibles alternativas de manejo, evaluando la efectividad de cada uno de los medicamentos disponibles. Dentro de estos grupos farmacológicos, los gabapentinoides son comúnmente utilizados en el manejo de dolor neuropático en general(11), sin embargo en la literatura disponible actual no hay recomendaciones fuertes en el uso específico para la neuropatía dolorosa asociado a VIH (12), siendo necesaria una revisión de la evidencia existente sobre el beneficio de la pregabalina y gabapentina en la disminución del dolor en dicha patología (3).

Con lo obtenido en esta investigación se podría sustentar el uso o no de estos en la practica clínica habitual y determinar la necesidad de nuevas investigaciones dirigidas a dicha patología y población, generando protocolos y recomendaciones que puedan superar las limitaciones y sesgos de los estudios hallados, mejorando la calidad de los resultados y asegurando mayores beneficios en las intervenciones.

5. Marco Teórico

La pregabalina y gabapentina, llamados gabapentinoides, son un grupo de medicamentos ampliamente utilizados en el tratamiento del dolor neuropático crónico, además, los más estudiados (13). Sin embargo las recomendaciones basadas en la evidencia son realizadas en el tratamiento farmacológico de dolor neuropático como una entidad multi etiológica; pero cuando los datos se limitan a etiologías específicas, la evidencia puede cambiar; esto se demuestra al evaluar el uso de los gabapentinoides en el dolor neuropático asociado a VIH donde hay pocos estudios y la efectividad analgésica no está clara(14,15). Lo anterior cobra importancia cuando vemos el aumento significativo de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), una patología crónica que produce múltiples manifestaciones, y no sólo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)(16). Dicho aumento lo confirmó la organización mundial de la salud (OMS) en el reporte del 2019, donde aproximadamente 38 millones de personas vivían con el VIH en todo el mundo(1) y para Colombia la cuenta de Enfermedades de Alto Costo en el 2019 informa que 109.056 personas viven con el diagnóstico(2).

El dolor crónico es una carga de comorbilidad importante en los pacientes que viven con VIH, dentro de este, el dolor neuropático puede ser atribuido a efectos adversos de la terapia antiretroviral, neuropatías periféricas o por el mismo proceso inflamatorio del virus (12).

La polineuropatía distal simétrica (PNDS) es la complicación neurológica más frecuente en estos pacientes y se presenta con

dolor neuropático como síntoma asociado en un 30-60% de los casos, aunque se estima que esta condición es infra diagnosticada y no tratada sobretodo en los países de ingresos bajos y medios (17,18). La neuropatía por VIH fue reconocida previo a la introducción del tratamiento antirretroviral (ARV)(4). En pacientes sin tratamiento antirretroviral, el dolor neuropático ha sido informado hasta en un 12 % de los pacientes con VIH(10), aumentando al 40-60% en los que reciben ARV. De manera importante, en estos pacientes que experimentan dolor, el 70-90% a menudo resulta siendo incapacitante por lo que la neuropatía por VIH representa un problema importante y creciente de salud mundial(4). Las lesiones nerviosas causadas por el virus aparecen por primera vez en las extremidades inferiores y además de dolor se pueden encontrar otros síntomas sensoriales y motores(18). Su patogenia ha sido relacionada con el efecto citotóxico de la glicoproteína de envoltura (gp 120) del VIH-1 sobre las neuronas, astrocitos y microglia (19).

La PNDS se compone de dos neuropatías clínicamente indistinguibles quienes además pueden coexistir: una asociada con la enfermedad del VIH en sí misma y la otra con el tratamiento antirretroviral (la neuropatía tóxica antirretroviral), esta última relacionada con la introducción de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI) - estavudina, didanosina y zalcitabina, siendo la asociación entre el inicio de estos medicamentos con la aparición de los síntomas, el único dato que podría diferenciar las dos neuropatías(20). La prevalencia de la PNDS ha disminuido con el inicio de la terapia combinada de antirretrovirales y de nuevas terapias en las que los fármacos descritos ya no forman parte de los ARV de elección(21).

Además se han descrito otros factores de riesgo universales como: personas de mayor altura, edad avanzada, el SIDA, menor recuento de CD4 en la infección no tratada y exposición ARV ya descritos(7). El dolor puede ser incapacitante en el 70-90% de estos pacientes, representando un problema creciente de salud mundial (3), siendo una de las principales causas de sufrimiento, con un impacto negativo en la calidad de vida (22).

En cuanto al tratamiento, se ha considerado desde cambio de tratamiento antirretroviral o de cualquier otro medicamento relacionado por temporalidad en el inicio de los síntomas(10), pasando por el manejo no farmacológico donde se destacan, pero con poca evidencia, la Acupuntura/ Moxibustión, hasta el manejo farmacológico, con evidencia más sólida en el uso de la capsaicina al 8% y el cannabis fumado (23). Estos con gran limitación en la practica diaria, considerando que la capsaicina no esta disponible en todos los países y debido al dolor que genera su aplicación es poco tolerada, y para la opción del cannabis fumado, se presentan limitaciones ante la imposibilidad de la prescripción medica. Existen otros agentes farmacológicos como son el factor de crecimiento nervioso humano recombinante (rhNGF), prosaptide y acetil-L-carnitina, que aunque tienen evidencia de efectividad no son de uso clínico. Además, diversas clases de medicamentos no han demostrado eficacia para el dolor por PNDS en VIH, estos son: amitriptilina, gel de lidocaína tópica al 5%, capsaicina tópica al 0,075% crema, péptido T, mexiletina, lamotrigina y los gabapentinoides (gabapentina, pregabalina), siendo estos últimos utilizados ampliamente en el manejo de dolor neuropático crónico sin importar su etiología (10).

En pacientes con dolor moderado a severo que afecta la funcionalidad y que no responden a las terapias no opioides anteriormente mencionadas, estaría indicado utilizar los analgésicos opioides, pero esto debe hacerse con precaución considerando la alerta de uso inadecuado de los medicamentos opioides en el mundo y por la importante comorbilidad de abuso de sustancias psicoactivas en la población que convive con VIH y que aumentaría mas el riesgo al utilizarlos, asumiendo además su poca evidencia clínica en el beneficio analgésico (10) .

Por lo tanto, es fundamental realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad y seguridad en la utilización de los gabapentinoides en el dolor neuropático asociado a VIH, que justifiquen o no su frecuente uso en la práctica clínica, siendo esta la oportunidad de mantener o direccionar el manejo a otras estrategias que impacten positivamente en la calidad de vida.

6.Desenlace

Principal

- Evaluar mediante la realización de una revisión sistemática de la literatura, la eficacia de los gabapentinoides para disminuir la intensidad del dolor en la neuropatía dolorosa de los pacientes adultos que conviven con VIH.

Secundarios

- Evaluar la presentación de reacciones o efectos adversos al tratamiento con gabapentinoides, definiendo estos como cualquier respuesta nociva no intencionada que aparece a dosis terapéuticas

7.Metodología

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia de los gabapentinoides en la disminución de la intensidad del dolor en la neuropatía dolorosa de personas adultas que conviven con VIH?

Elementos de la pregunta de investigación

Población	Intervención	Comparadores	Resultados
Personas adultas con neuropatía dolorosa que conviven con VIH.	Gabapentinoides (Pregabalina y Gabapentina)	Placebo	Intensidad del dolor

8. Materiales y métodos

Tipo de estudio: Revisión sistemática de literatura, en la cual se realizará una búsqueda específica de los artículos que presentan la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia de los gabapentinoides en el tratamiento de la neuropatía dolorosa en pacientes adultos que conviven con VIH. Utilizando la declaración PRISMA(24) como guía metodológica para el desarrollo de la búsqueda, el cribado y evaluación de los artículos, así como pauta para la presentación de los resultados de la búsqueda mediante un flujograma y las características principales de los artículos.

Las revisiones sistemáticas permiten sintetizar la evidencia existente respecto a un tema específico en salud, incorporando diseños de estudio con calidad metodológica, intervenciones y medidas de impacto con el fin de generar nuevas hipótesis, líneas de investigación o proponer métodos de trabajo más adecuados para futuras investigaciones. Esto es posible aplicando criterios de evaluación de la calidad de los documentos encontrados y del grado de evidencia científica.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Tipos de estudios

Se incluyeron experimentos clínicos realizados en humanos, publicados en todos los idiomas hasta el 28 de febrero del año 2021.

Tipos de intervenciones y comparaciones

Se incluyeron estudios que evaluaron las siguientes comparaciones:

- Pregabalina contra placebo.
- Gabapentina contra placebo.

Tipos de pacientes

Se incluyeron estudios que evaluaran pacientes mayores de 18 años de ambos sexos que conviven con VIH, sometidos a tratamiento con gabapentinoides (pregabalina o gabapentina) para la neuropatía dolorosa.

Desenlaces

Como desenlaces primarios se tuvieron en cuenta:

- Evaluación de la intensidad del dolor.

Como desenlaces secundarios se tuvieron en cuenta:

- Reacciones o efectos adversos al tratamiento con gabapentinoides, definiendo estos como cualquier respuesta nociva no intencionada que aparece a dosis terapéuticas.

Criterios de exclusión

Estudios que incluyeron otras patologías dolorosas diferentes a dolor neuropático asociado a VIH.

Método de búsqueda para la identificación de estudios

El método de búsqueda para la identificación de los artículos se realizó desde el inicio hasta el presente a través de gestores de bases de datos y plataformas web en salud, repositorios de algunas universidades en Colombia, como se presenta en las siguientes cajas de búsqueda

Motor de búsqueda	Población	Factor	Desenlace	Código de búsqueda
PubMed(25)	HIV aids adult	gabapentin pregabalin placebos	neuropathic pain pain measurement pain assessment Adverse effects Dizziness Sleepiness Pain Perception	(((HIV) AND (ADULT)) AND (gabapentin)) AND (neuropathic pain) (((HIV) AND (ADULT)) AND (pregabalin)) AND (neuropathic pain) (((HIV) AND (ADULT)) AND (placebos)) AND (neuropathic pain) (((aids) AND (ADULT)) AND (placebos)) AND (neuropathic pain) (((aids) AND (ADULT)) AND (gabapentin)) AND (neuropathic pain)

				<p>((aids) AND (ADULT)) AND (pregabalin) AND (neuropathic pain)</p> <p>((aids) AND (ADULT)) AND (pregabalin) AND (pain measurement)</p> <p>((aids) AND (ADULT)) AND (placebos) AND (pain measurement)</p> <p>((aids) AND (ADULT)) AND (gabapentin) AND (pain measurement)</p> <p>((HIV) AND (ADULT)) AND (placebos) AND (pain measurement)</p> <p>((HIV) AND (ADULT)) AND (pregabalin) AND (pain measurement)</p> <p>((HIV) AND (ADULT)) AND (gabapentin) AND (pain measurement)</p> <p>((HIV) AND (ADULT)) AND</p>
--	--	--	--	---

				<p>(gabapentin)) AND (pain assessment)</p> <p>((HIV) AND (ADULT)) AND (placebos)) AND (pain assessment)</p> <p>((HIV) OR (aids)) AND (adult)) AND (gabapentin)) AND (Adverse effects)</p> <p>((HIV) OR (aids)) AND (adult)) AND (pregabalin)) AND (Adverse effects)</p> <p>((HIV) AND (adult)) AND (placebos)) AND (pregabalin)) OR (gabapentin)) AND (Adverse effects)</p> <p>((HIV) AND (adult)) AND (placebos)) AND (pregabalin)) OR (gabapentin)) AND (Dizziness)</p> <p>((HIV) AND (adult)) AND (placebos)) AND (pregabalin)) OR (gabapentin)) AND (Pain Perception)</p>
--	--	--	--	---

<p>Embase (26)</p>	<p>human immunodeficiency virus Adult</p>	<p>gabapentin pregabalin</p>	<p>neuropathic pain pain assessment pain measurement adverse event</p>	<p>('human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus') AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) AND ('neuropathic pain'/exp OR 'neuropathic pain')AND [adult]/lim</p> <p>('human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus') AND ('pregabalin'/exp OR pregabalin) AND ('neuropathic pain'/exp OR 'neuropathic pain')AND [adult]/lim</p> <p>('human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus') AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) AND ('pain assessment'/exp OR 'pain</p>
--------------------	--	---------------------------------------	---	--

				assessment')AND [adult]/lim (human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus') AND (pregabalin'/exp OR pregabalin) AND (pain assessment'/exp OR 'pain assessment')AND [adult]/lim (human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus') AND (pregabalin'/exp OR pregabalin) AND (pain measurement'/exp OR 'pain measurement')AND [adult]/lim (human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus') AND
--	--	--	--	---

				<p>('gabapentin'/exp OR gabapentin) AND ('pain measurement'/exp OR 'pain measurement')AND [adult]/lim</p> <p>('human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus') AND ('gabapentin'/exp OR gabapentin) AND ('adverse event'/exp OR 'adverse event')AND [adult]/lim</p> <p>('human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus') AND ('pregabalin'/exp OR pregabalin) AND ('adverse event'/exp OR 'adverse event')</p>
LILACS - BVS (27)	HIV	gabapentin pregabalin	Neuralgia	HIV AND gabapentin AND Neuralgia

			Pain Measurement adverse effects	HIV AND pregabalin AND Neuralgia HIV AND pregabalin AND Pain Measurement HIV AND gabapentin AND Pain Measurement HIV AND gabapentin AND adverse effects HIV AND pregabalin AND adverse effects
Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados(28)	Human Immunodeficiency Virus Adult	Pregabalin Gabapentin Placebo	Neuropathic Pain Intensity Rating Scale Pain Intensity Visual Analog Pain Scale	"Human Immunodeficiency Virus AND Adult AND Neuropathic Pain AND (Gabapentin OR Pregabalin) AND Placebo" "Human Immunodeficiency Virus AND Adult AND (Gabapentin OR Pregabalin) AND Placebo AND (Pain Intensity Rating Scale OR Pain Scale OR Pain Intensity OR

				Visual Analog Pain Scale)"
Clinicaltrials (29)	Neuropathic Pain Associated With HIV	gabapentin pregabalin		gabapentin Neuropathic Pain Associated With HIV pregabalin Neuropathic Pain Associated With HIV
Database Cochran(30)	HIV AIDS Adult neuropathic pain Neuralgia	Gabapentin pregabalin	Pain assesment adverse effects	#HIV AND #MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] AND #Adult AND #MeSH descriptor: [Adult] AND #neuropathic pain AND #MeSH descriptor: [Neuralgia] AND #Gabapentin AND #MeSH descriptor: [Gabapentin] #HIV AND #MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] AND #Adult AND #MeSH descriptor: [Adult] AND #neuropathic pain AND #MeSH descriptor:

				<p>neuropathic pain AND HIV AND pregabalin</p> <p>hiv AND gabapentin AND pain measurement</p> <p>hiv AND pregabalin AND pain measurement</p>
Scopus – El Sevier (34)	HIV	gabapentin pregabalin	neuropathic pain	hiv AND gabapentin AND pregabalin AN D neuropathic AND pain
Science Direct (35)	HIV	gabapentin pregabalin placebos	neuropathic pain pain measurement adverse effects	<p>hiv and gabapentin and neuropathic pain</p> <p>hiv AND pregabalin AND neuropathic pain</p> <p>hiv AND placebo AND gabapentin OR pregabalin AND pain measurement</p>

				hiv and gabapentin and adverse effects).af
Tripdatabase (36)	HIV	gabapentin pregabalin placebos	neuropathic pain pain measurement adverse effects	hiv and gabapentin and neuropathic pain hiv AND pregabalin AND neuropathic pain hiv AND placebo AND gabapentin OR pregabalin AND pain measurement hiv and gabapentin or pregabalin and adverse effects.
Epsitemonikos (37)	HIV neuropathic pain	gabapentin pregabalin placebos	pain measurement adverse effects	hiv and gabapentin and neuropathic pain hiv AND pregabalin AND neuropathic pain

				<p>hiv AND placebo AND gabapentin OR pregabalin AND pain measurement</p> <p>hiv and gabapentin or pregabalin and adverse effects.</p>
The British Library (38)	VIH painful neuropathy	gabapentin pregabalin		<p>painful neuropathy AND HIV</p> <p>GABAPENTIN AND HIV</p> <p>PREGABALIN AND HIV</p>
Repositorios Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.(39)	VIH	gabapentinoideos gabapentina pregabalina	dolor neuropatico	
Repositorios de Universidad Nacional de Colombia. (40)	Vih	gabapentinoideos gabapentina pregabalina	dolor neuropatico	

Repositorios universidad de antioquia (41)	Vih	gabapentinoideos gabapentina pregabalina		
Repositorios universidad Javeriana (42)	HIV dolor neuropatico neuropatía por VIH	gabapentinoideos gabapentina pregabalina	dolor neuropatico	

Recolección y extracción de los datos:

Inicialmente se eliminaron de la búsqueda los artículos repetidos, luego se realizó un cribado revisando los títulos y resúmenes, obteniendo los artículos potencialmente relevantes para la inclusión. En un segundo tiempo se hizo la lectura completa de los artículos para definir quienes cumplían con los criterios de inclusión.

Los resultados de todas las búsquedas, se administraron en la herramienta Mendeley como software de gestor bibliográfico. Los resultados de la búsqueda se pueden observar en la figura 1.

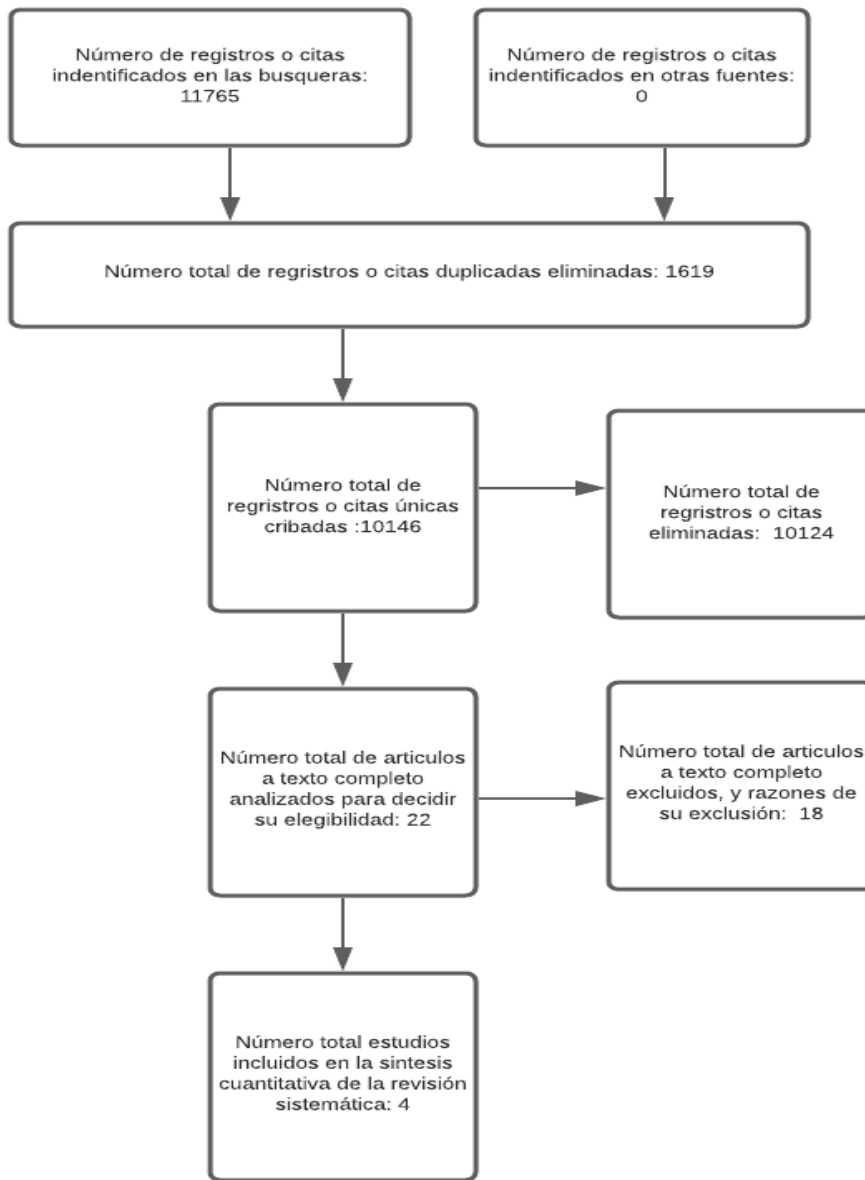


Figura 1. *Flujograma de selección de artículos*

Se realizó una matriz de inclusión y exclusión para definir cuales de los artículos serian participes de la revisión (ver tabla 1), posteriormente se describió la información obtenida de cada uno de los 4 artículos seleccionados en una matriz de información. Con esta matriz se dio a conocer el nombre del artículo, el año, el autor, la revista, el objetivo y los métodos de la investigación (ver tabla 2 y3). La Matriz de captura de información fue fundamental para el proceso de profundización de la revisión, donde se eligieron los artículos que cumplieron con los desenlaces primarios y secundarios permitiendo la construcción de la matriz de desenlaces (ver tabla 4 y 6).

Tabla 1. Matriz de inclusión y exclusión

Artículos	Criterios de Inclusión							Criterios de exclusión
	Ensayos clínicos	Seres humanos	Adultos	VIH	Tratamiento Gabapentinoides	Intensidad dolor	Efectos adversos	
Artículos excluidos								
(43)		x	x	x	x	x		
(15)		x	x		x	x	x	
(44)	x	x	x	x		x		
(45)		x	x	x	x			
(46)		x	x	x	x			

(47)		x	x	x	x	x		
(48)		x	x	x	x	x	x	
(49)		x	x	x		x		
(50)		x	x	x	x	x	x	
(51)		x	x	x				
(52)	x	x	x	x		x		
(53)		x	x	x				
(54)		x	x	x				
(55)	x	x	x	x	x	x	x	x
(56)		x	x	x				x
(57)		x	x	x	x	x	x	
(58)		x	x	x	x	x	x	
Artículos incluidos								
(59)	x	x	x	x	x	x	x	
(60)	x	x	x	x	x	x	x	
(61)	x	x	x	x	x	x	x	
(62)	x	x	x	x	x	x	x	

Tabla 2. Descripción biométrica de los artículos parte 1.

Ref.	Título del Artículo	Año	Revista	Sitio
(59)	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial and open-label extension study to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with human immunodeficiency virus neuropathy.	2014	PAIN®	Multicéntrico
(60)	Pregabalin for painful HIV neuropathy	2010	Neurology®	Multicéntrico
(61)	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial of pregabalin versus placebo in the treatment of neuropathic pain associated with HIV neuropathy.	2007	Clinical Trials	Multicéntrico
(62)	A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies	2004	Journal of Neurology	Multicéntrico

Tabla 3. Descripción biométrica de los artículos parte 2.

Ref.	Autor	Objetivo	Métodos
(59)	David M. Simpson a, Et Al.	Evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático asociado al VIH.	Ensayo simple ciego, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.
(60)	D.M. Simpson,Et Al.	Evaluar eficacia, seguridad y tolerabilidad de la pregabalina para el tratamiento de la neuropatía dolorosa asociada al VIH.	Ensayo simple ciego, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.
(61)	Pfizer	Propósito principal: Tratamiento con gabapentina para el dolor neuropático.	Estudio aleatorizada; asignación paralela; Enmascaramiento: Cuádruple; controlado con placebo.
(62)	K. Hahn, Et Al.	Investigar la eficacia de la gabapentina en el manejo del dolor en VIH-SN.	Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Tabla 4. Matriz de resultados primarios y eventos adversos.

Ref.	Intensidad del dolor		Eventos Adversos (EA)	
	Pregabalina	Placebo	Pregabalina	Placebo
Simpson DM et. 2014 (59)	Escala de dolor utilizada : ENA*.		Cefalea 13.7% ;	Cefalea 13.7% ;
	Promedio en el punto final: - 1.96 (0.15) n=183	Promedio en el punto final - 1.94 (0.14) n=190	Nauseas: 13.7%; Sintomas Gripales: 9.3%; Somnolencia: 7.1%	Nauseas: 5.2%; Sintomas Gripales: 6.3%; Somnolencia: 2.1%
Simpson DM et .2010 (60)	Escala de dolor utilizada : ENA*.		Somnolencia 8,6 %	Somnolencia 23,2 %
	Promedio en el punto final: - 2.88 (0.22) n=150	Promedio en el punto final - 2.63 (0.15) n=149	Mareos 10,6 % Estado de ánimo eufórico 0,7 % Boca seca 0,7% Edema periférico 4.6%	Mareos 19,2 % Estado de ánimo eufórico 9,9% Boca seca 9.3% Edema periférico 6.0%
Pfizer 2007 (61)	Puntuaciones de dolor: ENA*.		No se informaron eventos adversos	
	Promedio en el punto final: - 2.88 (0.21) n=141	Promedio en el punto final - 2.63 (0.21) n=140		

	Intensidad del dolor		Eventos Adversos (EA)	
	Gabapentina	Placebo	Gabapentina	Placebo
Hahn K et. 2004(62)	Puntuaciones de dolor: EVA**		n=15; -	n=11; -
	4ª semana de tratamiento = 2,85 (-44,1%). n = 15, (p <0.05).	4ª semana de tratamiento = 3,3 (-29,8%), n = 11, no fue significativo (p = 0,646).	Somnolencia: 12 (80%) - Mareo 9 (60%) - Ataxia 7 (46.6%) - Nauseas 5 (33.3%) - Cefalea 1 (6.7%)	Somnolencia: 2 (18.2%) - Mareo 5 (45.5%) - Ataxia 3(27.3%) - Nauseas: 2 (18.2%) - Cefalea 1 (9.1%)

* ENA: Escala Numérica Análoga (abreviatura en ingles: Numerical Rating Scale (NRS)): Escara numérica análoga, ** EVA: escala visual análoga

Evaluación de la rigurosidad de los aspectos metodológicos de los estudios:

Para cada uno de los estudios incluidos, se evaluó la rigurosidad técnica y la calidad metodológica utilizando la declaración CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trials) 2010 (63). (ver tabla 5)

Tabla 5. Distribución de la calidad de los estudios experimentales o de intervención:
CONSORT 2010.

n = 4 artículos		frecuencia absoluta (n de cumplimiento)
Título y Resumen		4
Introducción	Antecedentes y objetivos	4
Métodos	Diseño del ensayo	4
	Participantes	4
	Intervenciones	4
	Resultados	4
	Tamaño muestral	4
	Aleatorización	4
	Generación de la secuencia	4
	Mecanismo de ocultación de la asignación	4
	Implementación	4
	Enmascaramiento	4
	Métodos estadísticos	4

Resultados	Flujo de participantes	4
	Reclutamiento	4
	Datos basales	4
	Números analizados	4
	Resultados y estimación	4
	Análisis secundarios	4
	Daños (perjuicios)	4
Discusión	Limitaciones	4
	Generalización	4
	Interpretación	4
Otra información	Registro	4
	Protocolo	4
	Financiación	4

Control de errores y evaluación de los estudios incluidos:

Dos revisores de forma independiente llevaron a cabo la evaluación de los estudios y su calidad según los criterios de elegibilidad. Esto permitió disminuir el sesgo del investigador, en el cual se incluyen únicamente los estudios con resultados positivos y se controló buscando en todas las bases de datos posibles sin límites de lenguaje, además de la búsqueda manual que permitió disminuir el sesgo de publicación. Para el componente analítico, se realizó la prueba de heterogeneidad. Las discrepancias se resolvieron por consenso entre los investigadores.

Análisis estadístico de los artículos

El análisis de los manuscritos se llevó a cabo empleando una matriz descriptiva. En dicha matriz se contemplaron los datos generales de identificación (título, autor, año y medio de publicación), la información metodológica, y las herramientas de reflexión o conclusión que proporciona el manuscrito. Los artículos seleccionados se presentaron en una matriz de análisis cruzado, que involucró los resultados más representativos de los desenlaces primarios y secundarios, donde los aspectos a analizar se presentaron en distribuciones absolutas y relativas (ver tabla 4).

Tabla 6. Matriz de cruzamiento de resultados y conclusión entre los artículos.

Artículo Ref.	Asociación entre gabapentinoides y el control del dolor en pacientes que conviven con VIH.	Conclusiones
(59)	No hubo diferencias significativas entre los grupos de pregabalina y placebo	Cancelado por el patrocinador después de que un análisis intermedio planificado previamente indicara la inutilidad del ensayo. No hubo diferencias significativas entre los grupos de pregabalina y placebo en las medidas secundarias de eficacia.
(60)	Los factores que predicen la respuesta analgésica en la neuropatía por VIH requieren más investigación.	La pregabalina fue bien tolerada, pero no superior al placebo en el tratamiento de neuropatía por VIH.
(61)	En el grupo GBP hubo una significativa disminución del dolor	La GBP fue más eficaz que el placebo para reducir dolor e interferencia del sueño en los pacientes con VIH.

(62)	No demostró efectos significativos de la pregabalina	Este ensayo no mostró que la pregabalina sea más eficaz que el placebo en el tratamiento de la DSP asociada al VIH.
-------------	--	---

Medidas del efecto del tratamiento en la intensidad del dolor:

Para los datos de desenlace primario de las escalas de dolor como variable continua, se revisaron medias aritméticas (\bar{x}), desviaciones estándar (DS). El análisis se realizó utilizando la diferencia de medias estandarizada como medida de resultado. Se ajustó un modelo de efectos aleatorios a los datos. La cantidad de heterogeneidad (es decir, τ^2) se calculó mediante el estimador de máxima verosimilitud restringida. Además de la estimación de τ^2 , se utilizó la prueba Q de heterogeneidad y la estadística I^2 . Se identificó el sesgo de publicación por medio del gráfico en embudo (funnel plot) y las pruebas de Begg y Egger. (ver figura 2 y 3)

Resultados

Caracterización de aspectos generales de los artículos seleccionados

Al reunir la evidencia científica, se realizó una descripción de los aspectos generales de los artículos seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, donde se identificaron 4 artículos con los principales desenlaces primarios y secundarios relacionados con el uso de gabapentinoides en el tratamiento de la

neuropatía dolorosa en individuos que conviven con VIH. Por medio de una matriz de información se identificó el título del artículo, el año de publicación, el nombre de la revista y tipo de sitio de realización del estudio. En las tablas 2 y 3 se presentan los aspectos biométricos de los artículos seleccionados.

En el análisis se incluyeron un total de tres estudios, que permitieron aplicar la diferencia de medias estandarizadas entre el grupo gabapentinoides (solo se incluyeron estudios con pregabalina) y el grupo placebo, donde se utilizó la escala ENA para evaluar la intensidad del dolor, solo se incluyeron los datos de los paciente que terminaron los estudios. El valor de las puntuaciones de la escala ENA representa el promedio de cambio que se obtuvo en cada grupo de estudio (pregabalina vs placebo) en relación al seguimiento de la valoración en la escala a través del tiempo, un valor negativo representa una disminución en la intensidad del dolor.

La diferencia de medias estandarizadas observadas variaron de -1.3236 a -0.1377, siendo la mayoría de las estimaciones negativas (100%). La diferencia de medias estandarizada promedio estimada basada en el modelo de efectos aleatorios fue de -0,8795 (IC del 95%: -1,6171 a -0,1419). Por lo tanto, el resultado promedio difirió significativamente de cero ($z = -2,3369$, $p = 0,0194$); esto evidencia que efectivamente el tratamiento puede presentar una disminución promedio del dolor a través del tiempo . Ver figura 2.

Según la prueba Q, los resultados de los estudios indican heterogeneidad ($Q = 66,3793$, $p < 0,0001$, $\tau^2 = 0,4103$, $I^2 = 96,6217\%$). Un intervalo de predicción del 95% para los resultados está dado por $-2,3356$ a $0,5767$. Por lo tanto, aunque se estima que el resultado promedio es negativo, en algunos estudios el resultado real puede ser positivo.

Los residuos estudentizados mostraron que un estudio (Simpson DM et. 2014) tenía un valor mayor que $\pm 2,3940$ y puede ser un valor atípico potencial en el contexto de este modelo. Según las distancias de Cook, ninguno de los estudios podrían considerarse demasiado influyentes.

La prueba de regresión (Egger) indicó asimetría del gráfico de embudo ($p < 0,0001$; figura b), pero no la prueba de correlación de rango (Begg; $p = 0.9999$); por lo tanto, la prueba de Begg, muestra que no hay evidencia estadística de sesgo de publicación y ninguno de los estudios modifica sustancialmente el resultado global si se elimina del meta-análisis (análisis de sensibilidad).

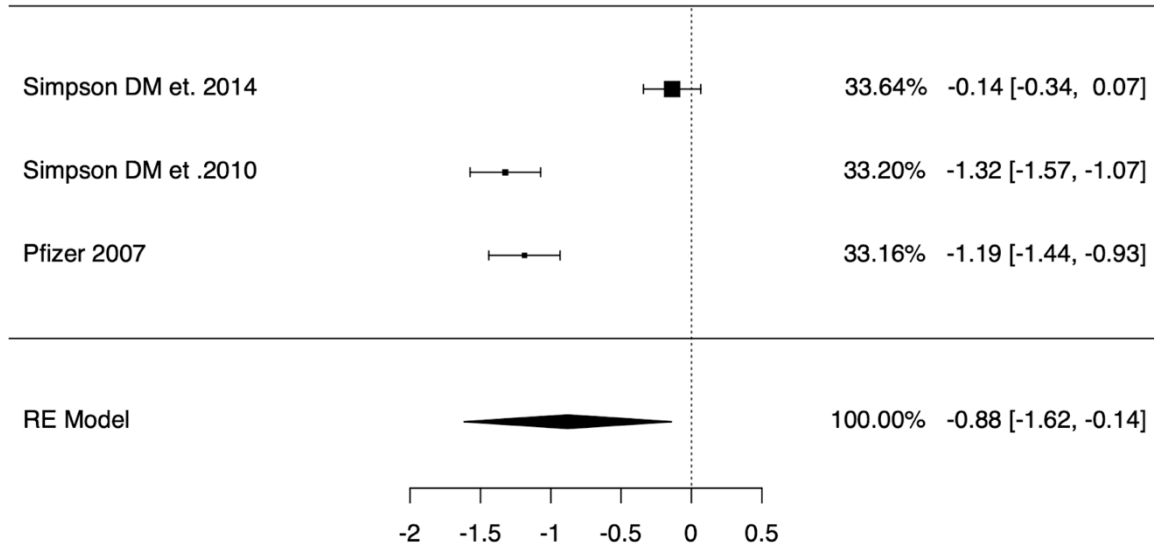


Figura 2. Gráfico de influencia

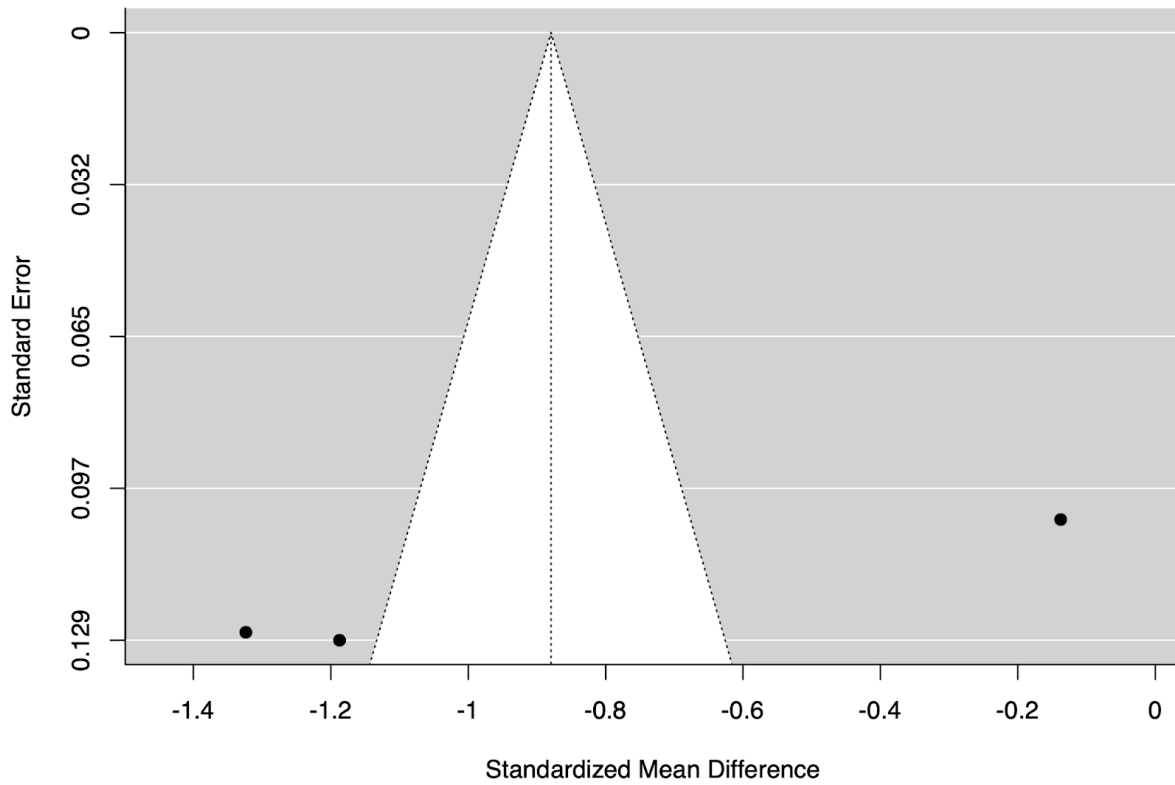


Figura 3. Gráfico de embudo

Caracterización de los desenlaces primarios y secundarios de los estudios elegidos.

Al evaluar los desenlaces primarios de eficacia de los gabapentinoides por medio de la escala de dolor y la seguridad del medicamento con base al reporte de eventos adversos, se halló que las escalas de dolor más empleadas en los estudios fueron la escala numérica análoga del dolor (ENA), aplicada en 3 de los 4 estudios, los cuales se incluyeron en el análisis estadístico y sólo 1 artículo empleó la escala Visual Analógica (EVA). En los estudios que aplicaron ENA, los resultados no fueron concluyentes en cuanto a diferencias de medias en las puntuaciones, siendo además, estadísticamente no significativos de acuerdo a sus intervalos de confianza del 95%. En relación al estudio que aplicó EVA, se observó una disminución significativa del dolor aplicando gabapentinoides de acuerdo al nivel de significancia estadística (valor p).

Frente a la seguridad del medicamento, se halló una proporción baja de incidencia de eventos adversos en los estudios, inclusive algunos no desarrollaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. De igual manera, los estudios reportaron eventos adversos no graves, siendo los más frecuentes: somnolencia, mareos, cefalea, náuseas y ataxia de la marcha. El resumen de frecuencias de eventos adversos, se puede observar en la tabla 4.

En cuanto a la evaluación de efectos adversos solo hubo informe de estos en 3 de los 4 estudios, 2 de los estudios que evaluaron pregabalina reportan un mayor

numero de efectos adversos en el grupo placebo dado principalmente por somnolencia, mareo, estado de animo eufórico, boca seca y edema periférico; para cefalea el resultado fue el mismo en ambos grupos, siendo somnolencia y mareo los mas frecuentemente encontrados en ambos estudios. El único estudio que evaluó gabapentin, se observo una mayor ocurrencia de efectos adversos en el grupo de gabapentin, siendo los más frecuentes somnolencia y mareo.

Al evaluar la asociación de los gabapentinoides y el control del dolor en pacientes que conviven con VIH, se halló que 3 de los 4 estudios presentaron diferencias estadísticamente significativas, donde demostraron una disminución en la puntuación del dolor. Las conclusiones de los estudios fueron diversas, donde algunos de los estudios demuestran la eficacia de la pregabalina en la neuropatía sensorial dolorosa asociada al VIH y los otros estudios concluyen la no superioridad de la pregabalina frente al placebo. Ver tabla 6.

En relación a la rigurosidad de los aspectos metodológicos, tomando como referencia la declaración CONSORT (63), incluyendo 4 artículos elegidos cumplían completamente con 42 ítems, donde el mayor incumplimiento se observó en los dos estudios no aleatorizados, fallando principalmente en el número estimado de participantes que se necesitan para alcanzar los objetivos del estudio y en las premisas clínicas y estadísticas que respaldan el cálculo del tamaño de la muestra.

Discusión

La evidencia disponible para el uso de gabapentinoides en dolor crónico neuropático favorece a este grupo farmacológico, recomendándolo como parte del tratamiento (11); su aceptable perfil de efectos adversos, que es dosis dependiente y su baja interacción medicamentosa, hacen de estos fármacos una alternativa llamativa, siendo utilizados por los clínicos con gran frecuencia. Sin embargo, al discriminar por etiologías de dolor neuropático, en la polineuropatía distal simétrica (PNDS) dolorosa asociada a VIH, hay pocos datos en la evidencia científica del uso de este grupo farmacológico, dado que es conocida particularmente como una entidad con pobre respuesta al uso de los gabapentinoides(20).

En la neuropatía dolorosa por VIH, continua siendo un reto lograr el control del dolor y la mejoría en la calidad de vida de los pacientes. En esta revisión sistemática se documenta dentro de las líneas de tratamiento disponibles a los gabapentinoides(20), no obstante, los ensayos clínicos muestran resultados no significativos para generar recomendaciones fuertes en los protocolos de manejo (64). Sumado a esto, hay pocos datos de la fisiología patológica que pudieran guiar a targets farmacológicos mas efectivos(12). Se debe tener en cuenta también, que los pacientes en contexto de dolor crónico tienen comúnmente alteraciones cognitivo- conductuales que les impiden regular sus emociones, juicios y atribuciones respecto al dolor, así como su sentido de control y dominio sobre el mismo, lo que limita la aceptación y valoración de la mejoría del dolor y compromiso con el tratamiento (65) En futuros estudios podría evaluarse el impacto de estos resultados, con un tamaño de muestra más objetivable, del estado general de los

pacientes como por ejemplo la medición del impacto en funcionalidad sobre todo en las actividades de la vida diaria, actividades avanzadas (actividad laboral) y evaluación conjunta del estado de ánimo.

De acuerdo a la evidencia clínica disponible sobre el uso de gabapentinoides en el tratamiento de la neuropatía dolorosa en individuos que conviven con VIH, los ensayos clínicos aleatorizados que reportan como mínimo un tratamiento durante al menos cuatro semanas, muestran resultados que difirieron significativamente de cero ($z = -2,3369$, $p = 0,0194$); esto sugiere que efectivamente el tratamiento puede presentar una disminución promedio del dolor a través del tiempo; sin embargo estos valores no son significativos para determinar la mejoría clínica de acuerdo a las escalas evaluadas; esto teniendo en cuenta que la disminución perceptual promedio en la mejoría clínica no es suficiente para evaluar el 30 a 50 % de mejoría de la puntuaciones en la escala de dolor inicial para determinar un tratamiento analgésico como efectivo (66).

En el desenlace primario, al evaluar la eficacia de los gabapentinoides por medio de las escalas de dolor, se encontró que las más empleadas en los estudios fueron: la escala numérica del Analoga (ENA) (66), aplicada en 3 de los 4 estudios y la escala Visual Analógica (EVA) en el estudio restante. Llama la atención que los estudios que utilizaron la escala ENA tuvieron resultados estadísticamente significativos, de acuerdo a sus intervalos de confianza del 95%. En relación a los estudios que aplicaron la escala ENA, se observó una disminución mas significativa del dolor utilizando gabapentinoides de acuerdo al nivel de significancia estadística (valor p), lo cual se acerca a la realidad, teniendo en cuenta que en el practica clinica la ENA

es de las más utilizadas para la evaluación de dolor, siendo un instrumento sencillo que no requiere el uso de dispositivos sofisticados permitiendo determinar de forma rápida y breve la eficiencia de un tratamiento, lo que podría sensibilizar a la población a responder con mayor familiaridad y confianza(67).

Lo anterior permitiría plantear la necesidad de realizar estudios con escalas aprobadas que evalúen el dolor neuropático con sus componentes sensitivos, teniendo en cuenta tanto los expresados como los evaluados en el paciente, como lo analizó el estudio de Simpson 2010 (60) donde se evaluó el dolor provocado y donde ninguna de las medidas de dolor evocadas cambió significativamente en respuesta a la terapia y dentro de sus hallazgos adicionales encontraron la presencia de un aumento de la sensibilidad a los estímulos de pinchazo en hiperalgesia puntiforme pero una respuesta significativa y clínicamente significativa a la pregabalina vs placebo cuando evaluaron la alodinia mecánica por frío, hiperalgesia al frío, o alodinia por frío por lo que estos hallazgos pudieran examinarse prospectivamente en futuros estudios(60).

Además, lo ideal sería utilizar una herramienta específica para pacientes con VIH y de esta forma determinar no sólo la intensidad del dolor si no también la experiencia del dolor, considerando la complejidad y la naturaleza de dicho síntoma y el contexto de este grupo poblacional(66); así mismo, sería interesante evaluar el impacto de esta mejoría del dolor en la calidad de vida para este grupo evaluado. El estudio de Simpson 2010 (60) reporta como datos adicionales, la impresión global del paciente, que podría evaluar también el resultado clínico de esta intervención

analgésica, sin encontrar mejoría significativa entre la pregabalina y el grupo placebo.

En los estudios se documentaron comparaciones farmacológicas vs placebo, siendo este un factor a evaluar como posible condicionante de los resultados generales, teniendo en cuenta que la gran mayoría de estos estudios no reportaron efectos analgésicos significativos estadísticamente. En estos se reconoce que existen factores de condicionamiento clínico dados en dicha población, factores ambientales mediados durante los estudios ó posibles expectativas altas frente a la terapia farmacológica que a largo plazo repercuten de forma negativa en la evaluación objetiva de las intervenciones, sin embargo se sabe ya que esto es difícil intervenir dentro de la complejidad y multidimensionalidad en la evaluación del dolor.

También es pertinente mencionar, que en cuanto a neuropatía dolorosa por VIH no hay estudios que comparen la efectividad analgésica cruzando variables donde se tengan en cuenta los diferentes estadios de la patología infecciosa, si el manejo analgésico fue previo o posterior al inicio de ARV, así mismo, tampoco diferencian entre los tipos de terapia ARV, el género y la existencia de comorbilidades que puedan generar también neuropatía, siendo factores que a largo plazo pueden repercutir en la efectividad de la terapia(12).

Simpson 2010, muestra la carga viral plasmática para VIH de sus pacientes, y el conteo de CD4 y CD8. Se realizaron comparaciones dentro de cada grupo y entre los grupos de tratamiento, al inicio del estudio, evaluaciones de punto final, y también para cambios con respecto a los valores de referencia; no hay diferencias cuando se trataron con pregabalina vs placebo. En este mismo estudio hay datos

promedios de carga viral de VIH plasmática de 14,547 (58,296) en grupo de pregabalina vs 8762.7 (34,316) en grupo placebo Sin embargo aun no hay datos que comparen el resultado analgésico cuando hay carga viral indetectable; y teniendo en cuenta que esta comorbilidad también se presenta en pacientes con supresión virológica, sería interesante evaluar en un línea de tiempo como podría mejorar la intensidad del dolor en los paciente que iniciaron la intervención analgésica con una carga viral detectable y/o mal estado inmunológico (CD4 bajos) pero que con ARV mejoraron ambos parámetros.

Otro escenario que aun continua sin esclarecer, es la evaluación de la efectividad analgésica según el grupo farmacológico de ARV. Lo que se sabe es que algunos de ellos también causan neuropatía sin embargo los medicamentos que se conocían como neurotóxicos cada vez son menos recomendados dentro de las líneas de manejo en las diferentes guías de manejo para manejo VIH(12).

Por lo anterior se hace necesario realizar estudios que a través de la caracterización clínica permitan crear criterios de elegibilidad de los pacientes con poblaciones más homogéneas y con estudios de subgrupos, en las cuales las terapias farmacológicas puedan evaluarse de forma más confiable.

En cualquier patología dolorosa crónica las alteraciones del sueño son una condición asociada en un 67 a 88% y al menos el 50% de las personas con insomnio tienen algún trastorno doloroso crónico, por lo que se ha propuesto una casualidad asociada asumiendo que comparten mecanismo fisiopatológicos que podrían desencadenarse entre sí o perpetuarse, dentro de estos mecanismo se encuentra la disminución de dopamina y serotonina a nivel de sistema nervioso

central, razón por la cual la recomendación del manejo integral del dolor incluye el manejo adecuado de ambas enfermedades con el fin de mejorar la calidad de vida (68); esto responde al por que en 3 de los estudios incluidos evaluaran al sueño como uno de sus desenlaces secundarios, encontrando que el uso de los gabapentinoides se asocia con una disminución significativa en la interferencia del sueño, relacionado con que el mayor efecto adverso encontrado sea la somnolencia, pudiendo esta ser utilizada también a favor del paciente, sin embargo al final no presentaron diferencia respecto al placebo.

En los paciente que viven con VIH uno de los factores determinantes en la recuperación clínica y en la mejoría en la calidad de vida es al adherencia al manejo ARV, considerando factores influyentes en esta, la frecuencia de dosificación, numero de tabletas al día, duración del tratamiento, la tolerancia a efectos adversos entre otros(69); aunque al iniciar manejo analgésico con gabapentinoides estos factores pueden también interferir con el cumplimiento de cualquiera de los dos tratamiento, no tiene un efecto evidente ni inmediato teniendo como factor agregado que sus resultados son dependientes de manejo continuo y los resultados se evalúan a largo tiempo. En Simpson 2014, se realizo monitoreo toxicológico con niveles de pregabalina en sangre, en solo el 79.2% de los pacientes, y se documentó evidencia del uso de medicamentos no permitidos (incluidos los analgésicos) hasta en un 10%, con un incumplimiento del tratamiento (auto informado a través del diario de dosificación diario o informado por el investigador vía recuento de píldoras) aproximadamente del 10% de pacientes que recibieron pregabalina, pero no se pudo determinar si este hallazgo tenia alguna

relación con la respuesta a la intervención(59). Esto motiva a realizar en próximos estudios un monitoreo mas exhaustivo a el cumplimiento del tratamiento para así definir el impacto de esto en la respuesta analgésica.

Los estudios incluidos en el análisis estadístico todos utilizaron pregabalina, sin embargo en el otro estudio incluido en el análisis no estadístico utilizó gabapentina, en dicho estudio(62) la respuesta a gabapentina fue mucho mayor (-44,1%) vs placebo (-29,8%), lo que abre la puerta a la realización de nuevos estudios utilizando este medicamento, donde además, se incluyan los efectos adversos en el uso de la gabapentina por que en el estudio incluido no se reportaron.

Conclusiones

- Hay significancia estadística en 2 de los 3 estudios cuando se evalúa la mejoría del dolor en la neuropatía dolorosa asociada a VIH al utilizar gabapentinoides, específicamente la pregabalina, sin embargo es necesario mas estudios para determinar que su uso es efectivo.
- Los gabapentinoides son medicamentos seguros con poca posibilidad de efectos adversos; la somnolencia y mareos fueron los síntomas mas frecuentes.,
- Son necesario mas estudios donde se incluyan otras variables que puedan influir en la mejoría del dolor.

9. Alcances y límites de la investigación

Para cada resultado, se intentará analizar los datos de acuerdo con el principio de intención de tratar, con todos los participantes incluidos en el grupo al que fueron aleatorizados y la exclusión solo de participantes con datos de resultados faltantes.

Se informará la heterogeneidad estadística en los resultados entre los estudios usando las estadísticas de I^2 , τ^2 y Chi^2 obtenidas de los análisis en Review Manager, en caso de llevarse a cabo un meta-análisis.

Para cada resultado primario se evaluará el nivel general de evidencia proporcionado por los ensayos incluidos utilizando el enfoque GRADE(70); produciendo un resumen de la tabla de resultados.

El nivel de evidencia será resumido como alto, moderado, bajo o muy bajo. darse darán justificaciones para cambiar el nivel de evidencia según los hallazgos acerca de: limitaciones del estudio; consistencia de los resultados; franqueza de evidencia; imprecisión; el sesgo de publicación.

10. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008(71).

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”(72).

Al tratarse de una revisión sistemática en la que no se realizará ninguna clase de intervención, siendo clasificado dentro de la categoría sin riesgo, no se utilizará consentimiento informado, ni formatos de autorización dado que no se accederá a datos sensibles, se procura por el principio de no mal eficiencia. Su principal objetivo busca sentar las bases necesarias para futuras investigaciones sobre un problema que aún tiene varios interrogantes y así beneficiar a los pacientes, sus familias y al sistema en general.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud (73).

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en nuestra revisión, datos que podrían considerarse sensible y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380

de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999 (73). Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

11.Presupuesto

No.		RUBRO	TOTAL (pesos colombianos)
1		RECURSO HUMANO	20 000 000
2		EQUIPOS DE USO PROPIO	700 000
3		PAPELERÍA	150 000
4		PUBLICACIÓN	1 000 000
		TOTAL	21 50 000

12.Cronograma

Actividad	a	Jul- Nov 2018	Dic- Marz 2018	Abril 2019- Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021	Julio 2021	Julio 2021
Diseño del protocolo		X						
Presentación protocolo		X						
Aprobación de comités de ética			X					
Recolección de estudios				X				
Creación y depuración de base de datos				X				
Digitación					X			

Análisis de resultados					X		
Presentación de resultados						X	
Elaboración de documento final de tesis						X	
Elaboración del manuscrito							X
Sometimiento del manuscrito a revista							X

13.Referencias

1. ONUSIDA. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida [Internet]. Hoja informativa. 2019. p. 1–3. Available from: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>.
2. [CAC]. FC de E de ACC de AC. Situación del VIH Sida en Colombia 2019. Fondo Colomb Enfermedades Alto Costo Cuenta Alto Costo [CAC]. 2020;
3. Hernández-Beltrán N, Moreno CB, Hernández J. Tratamiento de la neuropatía sensitiva dolorosa asociada al VIH Treatment of painful hiv-associated sensory neuropathy. *Acta Neurol Colomb*. 2015;32(1):72–9.
4. Bruce RD, Merlin J, Lum PJ, Ahmed E, Alexander C, Corbett AH, et al. 2017 HIVMA of IDSA Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Pain in Patients Living with HIV. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):e1–35.
5. Jessica Merlin, MDMeera Pahuja, MDPeter A Selwyn, MD M. Palliative care: Issues in HIV/AIDS in adults - UpToDate. [Internet]. May 22. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/issues-in-hiv-aids-in-adults-in-palliative-care>
6. Keltner JR, Connolly CG, Vaida F, Jenkinson M, Fennema-Notestine C, Archibald S, et al. HIV distal neuropathic pain is associated with smaller ventral posterior cingulate cortex. *Pain Med (United States)*. 2017;18(3):428–40.
7. Woldeamanuel YW, Kamerman PR, Veliotes DGA, Phillips TJ, Asboe D, Boffito M, et al. Development, validation, and field-testing of an instrument for clinical assessment of HIV-associated neuropathy and neuropathic pain in resource-restricted and large population study settings. *PLoS One*. 2016;11(10):1–23.
8. Cooper V, Clatworthy J, Harding R, Whetham J, Brown A, Leon A, et al. Measuring quality of life among people living with HIV: A systematic review of reviews. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1).
9. Soares AP. Gabapentin for HIV-associated Neuropathic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness. *J Chem Inf Model*. 2013;53(9):1689–99.
10. Aziz-Donnelly A, Harrison TB. Update of HIV-Associated Sensory Neuropathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(10).
11. Mathieson S, Lin CWC, Underwood M, Eldabe S. Pregabalin and gabapentin for pain. *BMJ* [Internet]. 2020;369(April):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m1315>
12. Addis DR, DeBerry JJ, Aggarwal S. Chronic Pain in HIV. *Mol Pain*. 2020;16.
13. Federico CA, Wang T, Doussau A, Mogil JS, Fergusson D, Kimmelman J. Assessment of Pregabalin Postapproval Trials and the Suggestion of Efficacy for New Indications: A Systematic Review. *JAMA Intern Med*. 2019;179(1):90–7.
14. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Rice ASC. Gabapentin for chronic neuropathic pain and

fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2017(3).

15. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(1).
16. Nicolai Lohse, MD P, Ann-Brit Eg Hansen M, Gitte Pedersen, MD P, Gitte Kronborg, MD Dms, Jan Gerstoft, MD Dms, Henrik Toft Sørensen, MD, PhD Dms, et al. Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark. *Ann Intern Med Artic.* 2013;
17. Smith HS. Treatment considerations in painful HIV-related neuropathy. *Pain Physician.* 2011;14(6):505–24.
18. Puplampu P, Ganu V, Kenu E, Kudzi W, Adjei P, Grize L, et al. Peripheral neuropathy in patients with human immunodeficiency viral infection at a tertiary hospital in Ghana. *J Neurovirol.* 2019;25(4):464–74.
19. Wallace VCJ, Blackbeard J, Pheby T, Segerdahl AR, Davies M, Hasnie F, et al. Pharmacological, behavioural and mechanistic analysis of HIV-1 gp120 induced painful neuropathy. *Pain.* 2007;133(1–3):47–63.
20. Phillips TJC, Cherry CL, Cox S, Marshall SJ, Rice ASC. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One.* 2010;5(12).
21. Winias S, Radithia D, Savitri Ernawati D. Neuropathy complication of antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients. *Oral Dis.* 2020;26(S1):149–52.
22. Pillay P, Wadley AL, Cherry CL, Karstaedt AS KP. Psychological Factors Associated With Painful Versus Non-Painful HIV-Associated Sensory Neuropathy. *IDS Behav.* 2018;May(22):1584-1595.
23. Amaniti A, Sardeli C, Fyntanidou V, Papakonstantinou P, Dalakakis I, Mylonas A, et al. Pharmacologic and non-pharmacologic interventions for hiv-neuropathy pain. A systematic review and a meta-analysis. *Med.* 2019;55(12):1–38.
24. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA [Internet]. Vol. 135, *Medicina Clínica.* 2010. p. 507–11. Available from: http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf
25. PubMed [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
26. Embase [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://www.embase.com/landing?status=yellow>
27. | LILACS [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://lilacs.bvsalud.org/es/>
28. About the Cochrane Database of Systematic Reviews | Cochrane Library [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/about-cdsr>
29. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>

30. Nuestra evidencia | Cochrane [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://www.cochrane.org/es/evidence>
31. OpenGrey [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <http://www.opengrey.eu/>
32. Ovid: Welcome to Ovid [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://ovidsp.ovid.com/>
33. EBSCO Information Services [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://www.ebsco.com/es>
34. About Scopus - Abstract and citation database | Elsevier [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://www.elsevier.com/solutions/scopus>
35. ScienceDirect.com | Science, health and medical journals, full text articles and books. [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/>
36. Trip Medical Database [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://www.tripdatabase.com/>
37. Epistemonikos: El más rápido y confiable buscador de evidencia en salud [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://www.epistemonikos.org/es>
38. Explore the British Library [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: http://search.bl.uk/primo_library/libweb/action/search.do?vid=BLBNB
39. Repositorio Institucional EdocUR [Internet]. [cited 2021 Aug 2]. Available from: <https://repository.urosario.edu.co/>
40. Repositorio Universidad Nacional [Internet]. [cited 2021 Aug 2]. Available from: <https://repositorio.unal.edu.co/>
41. Repositorio Institucional Universidad de Antioquia: Página de inicio [Internet]. [cited 2021 Aug 2]. Available from: <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/>
42. Repositorio Institucional - Pontificia Universidad Javeriana [Internet]. [cited 2021 Aug 2]. Available from: <https://repository.javeriana.edu.co/>
43. Narain T, Adcock L. Gabapentin for Adults with Neuropathic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness. *Gabapentin Adults with Neuropathic Pain A Rev Clin Eff* [Internet]. 2018;1–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30325622>
44. Silver M, Blum D, Grainger J, Hammer AE, Quessy S. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Lamotrigine in Combination with Other Medications for Neuropathic Pain. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(4):446–54.
45. Lee K, Vivithanaporn P, Siemieniuk RA, Krentz HB, Maingat F, Gill MJ, et al. Clinical outcomes and immune benefits of anti-epileptic drug therapy in HIV/AIDS. *BMC Neurol*. 2010;10.
46. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Pérez-Páramo M, Navarro-Artieda R. Cost of treatment of peripheral neuropathic pain with pregabalin or gabapentin in routine clinical practice: impact of their loss of exclusivity. *J Eval Clin Pract*. 2017;23(2):402–12.
47. Robinson-Papp J, Morgello S, Vaida F, Fitzsimons C, Simpson DM, Elliott KJ, et al. Association

of self-reported painful symptoms with clinical and neurophysiologic signs in HIV-associated sensory neuropathy. *Pain* [Internet]. 2010 Dec [cited 2021 Aug 3];151(3):732. Available from: [/pmc/articles/PMC2972365/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972365/)

48. JK A, AM P. Assessment and Management of HIV Distal Sensory Peripheral Neuropathy: Understanding the Symptoms. *J Nurse Pract* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Aug 3];16(4):276–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33679267/>
49. Wiklund I, Holmstrom S, Stoker M, Wyrwich KW, Devine M. Are treatment benefits in neuropathic pain reflected in the self assessment of treatment questionnaire? *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2013;11(1):1. Available from: *Health and Quality of Life Outcomes*
50. Merlin JS, Bulls HW, Vucovich LA, Edelman EJ, Starrels JL. Pharmacologic and non-pharmacologic treatments for chronic pain in individuals with HIV: a systematic review. *AIDS Care* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Aug 3];28(12):1506. Available from: [/pmc/articles/PMC5053858/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/275053858/)
51. Kranick SM, Nath A. Neurologic Complications of HIV-1 Infection and Its Treatment in the Era of Antiretroviral Therapy. *Contin Lifelong Learn Neurol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2021 Aug 3];18(6 Infectious Disease):1319. Available from: [/pmc/articles/PMC3760534/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760534/)
52. Harrison T, Miyahara S, Lee A, Evans S, Bastow B, Simpson D, et al. Experience and challenges presented by a multicenter crossover study of combination analgesic therapy for the treatment of painful hiv-associated polyneuropathies. *Pain Med (United States)*. 2013;14(7):1039–47.
53. Schütz SG, Robinson-Papp J. Hiv-related neuropathy: Current perspectives. *HIV/AIDS - Res Palliat Care*. 2013;5:243–51.
54. Hao S. The Molecular and Pharmacological Mechanisms of HIV-Related Neuropathic Pain. *Curr Neuropharmacol*. 2013;11(5):499–512.
55. A Study Of Lidocaine Patch 5% Alone, Gabapentin Alone, And Lidocaine Patch 5% And Gabapentin In Combination For The Relief Of Pain In Patients With Diverse Peripheral Neuropathic Pain Conditions - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Aug 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00904202>
56. Bruce RD, Merlin J, Lum PJ, Ahmed E, Alexander C, Corbett AH, et al. 2017 HIV Medicine Association of Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Pain in Patients Living with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1601–6.
57. La Spina I, Porazzi D, Maggiolo F, Bottura P, Suter F. Gabapentin in painful HIV-related neuropathy: A report of 19 patients, preliminary observations. *Eur J Neurol*. 2001;8(1):71–5.
58. Pfizer. Open Label Safety And Efficacy Study Of Pregabalin In Subjects With Nerve Pain Associated With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Neuropathy. *clinicaltrials* [Internet]. 2021; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00264875>
59. Simpson DM, Rice ASC, Emir B, Landen J, Semel D, Chew ML, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial and open-label extension study to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with human

immunodeficiency virus neuropathy. *Pain* [Internet]. 2014;155(10):1943–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2014.05.027>

60. Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, Murphy TK, Durso-De Cruz E, Glue P, et al. Pregabalin for painful HIV neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2010;74(5):413–20.
61. Pfizer. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center Trial of Pregabalin Versus Placebo in the Treatment of Neuropathic Pain Associated With HIV Neuropathy. *clinicaltrials*. 2007;
62. Hahn K, Arendt G, Braun JS, Von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M, et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol*. 2004;251(10):1260–6.
63. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(5):213–5.
64. Stavros K, Simpson DM. Understanding the etiology and management of HIV-associated peripheral neuropathy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11(3):195–201.
65. Scott W, Guildford BJ, Badenoch J, Driscoll E, Chilcot J, Norton S, et al. Feasibility randomized-controlled trial of online acceptance and commitment therapy for painful peripheral neuropathy in people living with HIV: The OPEN study. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2021;(March):1493–507.
66. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2021 Aug 4];14(7):798–804. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x>
67. Karcioğlu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med* [Internet]. 2018;36(4):707–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.008>
68. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *J Pain* [Internet]. 2013;14(12):1539–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2013.08.007>
69. HJ L, YY F, QQ W, ZJ Z. Neuroinflammation in HIV-Related Neuropathic Pain. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 Apr 20 [cited 2021 Aug 4];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33959022/>
70. Aguayo-albasini L, Vı BF. Sistema GRADE : clasificación de la fuerza de la evidencia y graduación recomendación. 2016;92(2):82–8.
71. Mundial M. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. *Gac Med Mex*. 2001;137(4):387–90.
72. Minist Salud y Protección Social república de colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Octubre 4. 1993. p. 1–19.

73. Dean DR, Scawthorn C, O'Rourke TD, Blackburn FT, Whitney DJ, Lindell MK, et al. RESOLUCIÓN N° 008430 DE 1993 (4 DE OCTUBRE DE 1993). Explor Econ Hist [Internet]. 1993;24(6):ETG 5-1-ETG 5-17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eeh.2020.101342>

14.Anexos

Anexo 1. Formato de aval de tutores temático y metodológico firmado (Se adjunta PDF original del documento)

UNIDAD DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN FORMATIVA
 VICEDECANATURA DE INVESTIGACIÓN Y CONSULTORÍA
 ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



Anexo 1. Formato de inscripción Opción de grado y entrega de avances

Residente: Angie Tatiana Daza Tangua y Camilo Andres Henao Arango Especialidad: Medicina de dolor y cuidado paliativo Celular: 3013062350 Nombre en citas: Daza, T ---- Henao, C		Fecha: 23/08/2021 Semestre: Mail: angiet.daz a@urosario.ed u.co	
Por favor seleccione solo una opción. Recuerde que los documentos de soporte del avance deben ser consistentes con la opción que señala:			
Opción de grado: Trabajo de grado		Opción de grado: Asistente de investigación en grupos de investigación	
Título del producto:	Eficacia de los gabapentinoides para disminuir la intensidad del dolor en la neuropatía dolorosa de los pacientes adultos que conviven con VIH. Revisión sistemática de literatura		
<i>Como tutor de la presente investigación o Director del Grupo de Investigación, declaro que he leído y acepto las normas del Núcleo de Investigación de las especializaciones Médico-Quirúrgicas, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Declaro que he revisado y apruebo los documentos adjuntos a este formato, los cuales cumplen con las características necesarias para la continuación de las actividades de investigación por parte del residente:</i>			
Documentos adjuntos Trabajo de grado	Protocolo de investigación	Avance	Producto final <input checked="" type="checkbox"/>
	Carta de aval Técnico-científico	Carta de aval de Comité de Ética	Copia digital del trabajo final <input checked="" type="checkbox"/>
Tipo de estudio:	Reporte / Serie de caso	Cohorte histórica	Corte transversal
	Casos-contróles	Cohortes (analítico)	Revisión sistemática <input checked="" type="checkbox"/>
	Estudio cualitativo	Otro:	
Documentos adjuntos Asistente de investigación en grupos de investigación	Certificado cursos plataforma CITI	Informe de investigación	Presentaciones en congresos
	Informe de actividades	Observaciones DGI:	
Tutor temático:	Mateo Gómez Díaz	Filiación: Tutor temático	Firma:
Tutor metodológico:	Victor Daniel Calvo Betancur	Filiación: Tutor Epidemiológico	Firma:
Institución de donde provienen los datos del estudio: NA			
RESUMEN DEL AVANCE			
<i>Indique el estado actual del proyecto de investigación respecto a las actividades planeadas en el cronograma del estudio:</i>			
Terminado			
<i>Cuales son los planes para los próximos seis meses: Desarrollo artículo de investigación</i>			
DIFUSIÓN DE RESULTADOS			
¿El trabajo fue sometido a revistas académicas para su publicación?	Si	No	<input checked="" type="checkbox"/>
¿El trabajo fue presentado en algún congreso?	Si	No	<input checked="" type="checkbox"/>
¿Cuál?			

UNIDAD DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN FORMATIVA
 VICEDECANATURA DE INVESTIGACIÓN Y CONSULTORÍA
 ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



Anexo 1. Formato de inscripción Opción de grado y entrega de avances

Firma residente: Angie Tatiana Daza Tangua y Camilo Andres Henao Arango
