

PREGABALINA

García Díaz-Guerra MR, De la Hija Díaz MB, Arroyo Pineda V
Servicio de Farmacia de Atención Primaria. GAI de Talavera de la Reina

La pregabalina es un fármaco con un perfil estructural y farmacológico similar a la gabapentina. En 2.004, coincidiendo con el fin de la patente de Neurontin® (gabapentina), el mismo laboratorio comercializó Lyrica® (pregabalina), de coste muy superior al anterior, como coadyuvante en la epilepsia y para el tratamiento del dolor neuropático (ver Hoja de Evaluación nº 7 año 2.005), y posteriormente se ampliaron sus indicaciones al tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

Su uso se ha incrementado de forma importante en los últimos años, extendiéndose, al igual que su predecesor, a situaciones clínicas fuera de ficha técnica (fuera de indicación o condiciones distintas a las aprobadas), que no cuentan con apoyo de evidencia científica suficiente. A los diez años de su comercialización se hace preciso reevaluar su lugar en terapéutica y revisar qué evidencia soporta su uso off-label.

POSOLOGÍA

El rango de dosis es de 150-600 mg/día en 2-3 tomas. Para reducir los efectos adversos el tratamiento se puede iniciar con 150 mg/día e incrementar hasta 300 mg/día después de una semana (3-7 días en el dolor neuropático), hasta un máximo de 600 mg diarios, después de una semana adicional (dos semanas en el TAG). Se precisa ajuste de dosis en caso de función renal alterada y ancianos con función renal disminuida (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min). Puede administrarse con las comidas ^{1,2}.

MECANISMO DE ACCION Y FARMACOCINÉTICA

Es un análogo del ácido gamma-aminobutírico, que se une a la subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes del voltaje del Sistema Nervioso Central ¹. Como consecuencia disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores (glutamato, noradrenalina y sustancia P), justificándose así su acción analgésica, anticonvulsivante y ansiolítica ². Se absorbe rápidamente en ayunas, alcanzando concentraciones máximas en 1 hora. La biodisponibilidad es $\geq 90\%$. Los alimentos reducen la velocidad de absorción, pero no afectan al grado de absorción. No se une a proteínas plasmáticas y se elimina vía renal prácticamente inalterada. Su vida media es de 6,3 horas ^{1,2}.

EFICACIA CLÍNICA

Los ensayos de eficacia han sido a corto plazo (duración máxima de 13 semanas) ³.

Dolor neuropático. Se ha demostrado su eficacia en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y lesión de la médula espinal, no habiéndose estudiado en otros tipos de dolor neuropático. Se dispone de 10 ensayos clínicos, en los que ha demostrado mejoría del 50% en la escala del dolor en el 35% de los pacientes con dolor periférico y en el 22% de los pacientes con dolor central (vs 18% y 7% del placebo, respectivamente) ¹. Las dosis eficaces se encuentran entre 150-600 mg, ya que con ≤ 150 mg/día su efectividad no es concluyente ⁴.

No se han publicado ensayos clínicos adecuados que comparen directamente la pregabalina con otros fármacos. Comparaciones indirectas sugieren la no-inferioridad vs amitriptilina y gabapentina en el dolor neuropático ⁵.

Epilepsia. Se han publicado 3 ensayos clínicos aleatorizados (n=1.056) doble ciego y controlados con placebo, de 12 semanas, en epilépticos con crisis parciales refractarias al tratamiento con 1-3 fármacos. La pregabalina por encima de 150 mg/día, añadida al tratamiento de base, redujo la frecuencia de las crisis a la semana de tratamiento, mejorando el porcentaje de respondedores frente a placebo, especialmente las dosis superiores a 300 mg ^{1,6}.

Trastorno de ansiedad generalizada. Para demostrar su eficacia en esta indicación, se ha comparado con placebo y lorazepam (6 mg/día), alprazolam (1,5 mg/día) y venlafaxina (75 mg/día), en estudios con un número limitado de pacientes, de 4-6 semanas de

duración, en los que se mide la disminución en la escala de ansiedad de Hamilton. Los resultados muestran diferencias significativas en el efecto ansiolítico vs placebo, cuando se utiliza a dosis entre 150-600 mg/día, pero no frente a los comparadores activos ⁶.

Usos fuera de ficha técnica.

- **Fibromialgia.** Aunque está autorizada en EEUU para esta indicación, la agencia europea del medicamento no lo autorizó por no mostrar reducciones relevantes y consistentes del dolor en estudios a corto plazo ni demostrar su efecto a largo plazo ⁷. En un metanálisis se concluye que pregabalina y gabapentina fueron eficaces en el alivio del dolor y mejora del insomnio, pero no en el estado de ánimo deprimido, la ansiedad ni en la fatiga asociados a la fibromialgia ⁸.

- **Dolor lumbar subagudo o crónico.** La escasa evidencia de eficacia de pregabalina en esta indicación se basa en un estudio (n=217) en pacientes con radiculopatía lumbosacral, cuyas conclusiones no son claras ni concluyentes ⁹.

- **Prevención del dolor postoperatorio.** Todavía no existe evidencia clara del efecto analgésico de la pregabalina en el dolor agudo postoperatorio. Algunos estudios muestran una reducción en el consumo de opioides y de sus efectos adversos en las primeras 24 h, cuando se utiliza de manera preventiva ¹⁰, aunque hacen falta más estudios para corroborar estos datos ¹¹.

- **Síndrome de piernas inquietas.** Los fármacos dopaminérgicos alivian los síntomas del síndrome de piernas inquietas, pero a largo plazo pueden causar empeoramiento iatrogénico de los mismos, no relacionado con el proceso natural de la enfermedad. En este contexto, la pregabalina podría aportar ciertos beneficios como alternativa a los agonistas dopaminérgicos ⁵. En un estudio de 52 semanas y 719 participantes, a dosis de 300 mg/día demostró eficacia superior a placebo y menor tasas de empeoramiento que pramipexol 0,50 mg/día, pero no que pramipexol 0,25 mg/día. La pregabalina produjo con menor frecuencia náuseas, vómitos y cefalea, pero más casos de ideación suicida, sedación, somnolencia y ganancia de peso, lo que limita su uso a largo plazo ¹².

- **Profilaxis de migraña.** Algunos antiepilépticos se han usado para prevenir ataques de migraña. En una revisión Cochrane no se identificaron estudios de pregabalina para esta indicación ¹³. La pregabalina se ha estudiado además en otras indicaciones en las que los resultados de eficacia han sido poco convincentes, como en los sofocos ¹⁴, o nulos, como en el temblor esencial ¹⁵ o el insomnio resistente.

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de pregabalina es dosis dependiente. Entre sus reacciones adversas se han notificado como muy frecuentes mareo y somnolencia, principales causas de interrupción del tratamiento (tasa de abandono del 12% vs 5% del placebo). Además se han descrito cefaleas, ideación o comportamiento suicida, aumento de peso,

edemas, alteraciones cardíacas y casos de abuso o dependencia ^{1,3}. En el dolor es preciso revisar periódicamente la necesidad del tratamiento, aconsejando vacaciones terapéuticas cada 6 meses y reiniciándolo en caso de recaída. La interrupción del tratamiento debe ser gradual durante un periodo mínimo de una semana, ya que puede causar síntomas de abstinencia (ansiedad, insomnio, cefalea, sudores, náuseas y diarrea) ¹⁶.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las guías recomiendan iniciar el tratamiento del **dolor neuropático** con antidepresivos tricíclicos (amitriptilina o nortriptilina), antiepilépticos (gabapentina o pregabalina) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina), exceptuando las neuralgias del trigémino, en las que la carbamazepina es de elección ^{3,5,11,16}. La gabapentina no presenta diferencias en cuanto a eficacia ni efectos secundarios con la pregabalina, por lo que se debe plantear como 1ª opción por ser más eficiente ¹⁷.

La guía NICE sobre tratamiento de la **epilepsia** recomienda la gabapentina como adyuvante de convulsiones focales refractarias, si los fármacos de 1ª línea son ineficaces o no se toleran ⁵. Si es ineficaz o no se tolera, puede considerarse el uso de pregabalina entre otros medicamentos ¹⁸.

En el **TAG** la experiencia clínica con pregabalina es limitada, por lo que debe ser pautaada tras valoración por equipos de Salud Mental ¹⁶. Se considera una alternativa a los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o noradrenalina en caso de contraindicación o fracaso terapéutico ^{5,6}. La pregabalina se utiliza extensamente fuera de ficha técnica. El RD 1015/2009 establece que este uso será excepcional y limitado a situaciones

en que se carezca de alternativas para un determinado paciente. Además, requiere por parte del médico responsable del tratamiento, es decir, justificar en la historia clínica la necesidad del fármaco; informar al paciente y obtener su consentimiento; notificar las sospechas de reacciones adversas; y respetar, en su caso, el protocolo establecido en su centro sanitario ¹⁶.

CONCLUSIONES

- 1 La pregabalina es un fármaco similar a la gabapentina, con 10 años de experiencia y ampliamente utilizado off-label.
- 2 En el dolor neuropático, comparaciones indirectas sugieren la no-inferioridad vs amitriptilina y gabapentina. La pregabalina presenta un perfil de seguridad similar al de gabapentina, por lo que se debe plantear ésta como 1ª opción por ser más eficiente.
- 3 En epilepsia, donde sólo se ha comparado con placebo, supone una alternativa a la gabapentina en 2ª línea de tratamiento.
- 4 Por su escasa experiencia en ansiedad generalizada, debe ser pautaada por equipos de Salud Mental, siempre que haya contraindicación o fracaso de los antidepresivos.
- 5 En las indicaciones off-label, en general, los beneficios han sido marginales, especialmente en dolor lumbar, donde la escasa evidencia no apoya su uso tan extendido.
- 6 La sedación y somnolencia son los efectos adversos más comunes, que con frecuencia ocasionan abandono del tratamiento, debiendo prestar atención a otros más graves (ideación suicida, dependencia, alteraciones cardíacas).
- 7 Su uso fuera de ficha técnica debe ser excepcional y cumpliendo la normativa vigente, dado que el balance beneficio/riesgo en estas situaciones no está garantizado.

Presentaciones: Lyrica®, Pregabalina EFG de Apotex, Cinfa, Kern Pharma, Stada Genéricos, Tarbis 56 cáps 25 mg (14 €), 75 mg (35 €), 150 mg (58 €) y 300 mg (84 €); Pregabalina Kern Pharma EFG 50 mg 56 cáps (22 €), 100 mg 21 caps (16 €) y 84 caps (35 €) y 200 mg 21 caps (26 €) y 84 cáps (59 €).

Grupo terapéutico N03AX. Otros antiepilépticos.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Pregabalina 150 mg/12 horas	757,38 €
Amitriptilina 25 mg/8 horas	40,70 €
Paroxetina 20 mg/24 horas	79,39 €
Gabapentina 300 mg/8 horas	112,30 €
Escitalopram 10 mg/24 horas	114,58 €
Duloxetina 60 mg/24 horas	646,31 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación marzo 2015.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Lyrica. Laboratorio Pfizer.
2. EMEA. Lyrica®. Scientific Discussion (2004). Disponible en: www.ema.europa.eu.
3. Sº Canario de Salud. Revisando los clásicos: Pregabalina y su lugar en la terapéutica en el dolor neuropático. *Inpharma*. 2014; 6 (1).
4. Toth C. Pregabalin: Latest safety evidence and clinical implications for management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(1):38-56.
5. Sacyl. Los riesgos de la sobreutilización de gabapentina y pregabalina. *El ojo de Markov*. 2014; 31. Disp. en: <http://www.saludcastillayleon.es>
6. Criterios de consenso por los que se establece el algoritmo de decisión terapéutica corporativo de la Conselleria de Sanitat, para el manejo y prescripción farmacológica de pregabalina. Disp. en: www.san.gva.es.
7. Refusal assessment report for Lyrica. International non-proprietary name/ Common name: (pregabalin) Procedure No. EMEA/ H/C/000546/II/0024. Disponible en: www.ema.europa.eu.
8. Häusner W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin-a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2009;145(1-2):69-81.
9. Baron R, Freynhagen R, Tölle TR, Cloutier C, Leon T et Murphy TK. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 2010;150(3):420-7.
10. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *British J of Anaesthesia*. 2011;106(4):454-62.
11. CEVIME. Osakidetza. Gabapentina y pregabalina: Entre el uso y el abuso. *Infac*. 2014; 22 (4).
12. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2014; 370:621-631.
13. Linde M, Mulleners W, Chronicle E, McCrory D. Gabapentina o pregabalina para la profilaxis de la migraña episódica en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 6. Art. No: CD010609.
14. Loprinzi CL, Qin R, Baclueva EP et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes. *J Clin Oncol* 2010; 28 (4): 641-7.
15. Ferrara J, Kenney C, Davidson A, Shinawi L. Efficacy and tolerability of pregabalina in essential tremor: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Neurol Sciences*. 2009; 285 (1-2): 195-197.
16. Pregabalin (Lyrica) for neuropathic pain. *NPS Radar*. 2013.
17. Dolor Crónico no oncológico (2ª parte). Disponible en: http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/7440495d-400c-11e0-be01-71b0882b892e/bolcan_dolor_neurop%C3%A1tico.pdf
18. National Clinical Guideline Centre (2012, updated 2013). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martínez Cruz S, Rubio Salvador AR, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@secam.jccm.es

I.S.S.N.:1576-2408

D.L.: TO-602-2012