

BOLETIN INFORMATIVO

Centro de Información de Medicamentos - CIM

Área Farmacia Asistencial

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas.

Universidad Nacional de Rosario - Argentina



Año 40 - N° 257

Enero - Febrero 2022

PREGABALINA; recomendaciones de uso

Los fármacos gabapentinoides, gabapentina y pregabalina, fueron desarrollados originalmente como fármacos antiepilépticos. Sin embargo, actualmente se prescriben principalmente para el tratamiento del dolor.

Pregabalina es un análogo estructural del ácido γ -aminobutírico (GABA, principal neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central) de propiedades similares a su predecesor gabapentina, con actividad antiepiléptica, analgésica y ansiolítica. Como analgésico, pregabalina se ha mostrado eficaz principalmente en el tratamiento del dolor neuropático crónico (neuropatía diabética, neuralgia post-herpética) y, en menor medida, en el dolor neuropático central y la fibromialgia, aunque se asocia a efectos adversos frecuentes, como mareos y somnolencia. Siendo que solo una minoría de pacientes con estos tipos de dolores tendrá beneficios significativos con pregabalina, o puede haber interrupciones debido a los eventos adversos, es necesaria la individualización del tratamiento para aumentar su efectividad y su seguridad.

En Argentina, el único cuadro de dolor que es indicación autorizada de los gabapentinoides es el dolor neuropático. A pesar de ello, se prescriben para otros cuadros de dolor que no se corresponden con las indicaciones autorizadas (uso off-label).

Indicaciones terapéuticas aprobadas en Argentina

- *Tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.*
- *Epilepsia: en adultos como terapia adjunta de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.*
- *Trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.*
- *Tratamiento de la fibromialgia en adultos.*

Mecanismo de acción

La pregabalina se une con gran afinidad a la subunidad auxiliar α_2 - δ de los canales de calcio dependientes de voltaje en los tejidos del SNC. Esto conduce a un bloqueo de dicho canal iónico, con la consiguiente reducción de la entrada de calcio en la célula neuronal. Aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción exacto de la pregabalina, la unión a la subunidad α_2 - δ puede estar involucrada en los efectos analgésico y anticonvulsivo de la pregabalina.

Posología – administración

La dosis es de hasta 600 mg diarios, dividida en dos o tres tomas. Se recomienda iniciar el tratamiento con 150 mg diarios, aumentando en siete días a 300 mg diarios (de 3 a 7 días para dolor neuropático) y, si fuera necesario, otros siete días hasta dosis máxima de 600 mg diarios, según la respuesta y la tolerabilidad de cada paciente (en el caso de TAG: tras alcanzar la dosis de 300 mg diarios, de ser necesario, aumentar semanalmente en 150 mg/día hasta dosis máxima de 600 mg/día). La dosis recomendada de pregabalina para el tratamiento de la fibromialgia es de 300 a 450 mg/día.

La pregabalina se absorbe más rápidamente y produce una mayor concentración en sangre cuando se toma en ayunas, pero tomarla con alimentos no tiene un efecto clínicamente importante sobre el grado de absorción. Con dosis repetidas, se alcanza un estado de equilibrio dentro de las 24 a 48 horas. No se une a las proteínas

plasmáticas y no se metaboliza en ningún grado en el cuerpo, se excreta principalmente por los riñones como fármaco inalterado y las personas con insuficiencia renal requieren dosis reducidas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica. Periódicamente debe reevaluarse la necesidad del tratamiento.

Indicaciones terapéuticas - incluyendo uso off-label:

Epilepsia: tratamiento coadyuvante en pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria, para las convulsiones focales refractarias si los tratamientos de primera línea son ineficaces o no se toleran.

Dolor neuropático: las diferentes recomendaciones sobre el tratamiento del dolor neuropático periférico coinciden en señalar a los antidepresivos tricíclicos (principalmente amitriptilina), los antiepilépticos (gabapentina y pregabalina) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina como los tratamientos de primera elección, excepto para neuralgia del trigémino.

La pregabalina en dosis orales diarias de 300 a 600 mg puede proporcionar buenos niveles de alivio del dolor para algunas personas con neuralgia posherpética y neuropatía diabética dolorosa. La evidencia de otros tipos de dolor neuropático es muy limitada. Solo una pequeña proporción de pacientes obtendrá un beneficio clínicamente significativo. El resultado de al menos un 50 % de reducción de la intensidad del dolor se considera un resultado útil del tratamiento en personas con dolor neuropático crónico, y el logro de este grado de alivio del dolor se asocia con importantes efectos beneficiosos sobre la interferencia del sueño, la fatiga y la depresión, así como sobre la calidad de vida, capacidad de función y trabajo.

Se ha observado un efecto relacionado con la dosis en el que las dosis más altas de pregabalina se asocian con una mayor eficacia y un inicio más rápido del alivio del dolor, pero el aumento de la eficacia se acompaña de un mayor riesgo de efectos adversos.

No se encontraron pruebas claras de efectos beneficiosos de la pregabalina en el dolor posoperatorio agudo. Ningún estudio evaluó la pregabalina en el dolor nociceptivo crónico, como la artritis.

Otros tipos de dolor neuropático

La pregabalina también se evaluó para el tratamiento de otros tipos de dolor neuropático, incluido el dolor central posterior a un accidente cerebrovascular, neuropatía periférica relacionada con el VIH, la neuropatía relacionada con el cáncer y dolor neuropático asociado con lesión de la médula espinal. Los estudios controlados generalmente han mostrado sólo un beneficio limitado o ningún beneficio de la pregabalina para estas otras afecciones neuropáticas.

Fibromialgia: pregabalina ofrece un buen alivio del dolor solo a una minoría de personas con fibromialgia; no funcionará para la mayoría de ellas. Este también es el caso de otros tratamientos para la fibromialgia, como la duloxetina. Estos tratamientos brindan un beneficio moderado o sustancial para el dolor a aproximadamente un 10 % más de personas que placebo. La magnitud del beneficio en aquellas personas que responden vale la pena, la reducción del dolor se acompaña de mejorías en otros síntomas, y se extiende a una mejora importante en la calidad de vida, la función y la capacidad para trabajar.

La evidencia sugiere que pregabalina puede ser efectivo en una pequeña proporción de pacientes. Se produce una reducción importante en la intensidad del dolor a las 12 a 26 semanas, con eventos adversos tolerables, en aproximadamente 1 de cada 10 pacientes con dolor moderado o intenso por fibromialgia.

Trastorno de ansiedad generalizada (TAG): la experiencia clínica es limitada, no existen estudios consistentes a largo plazo sobre la efectividad del tratamiento con pregabalina. Si el paciente no tolera un tratamiento de primera línea como es, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina-noradrenalina, se puede considerar el empleo de pregabalina (50 a 300 mg diarios).

Seguridad

El perfil de reacciones adversas es dosis-dependiente. Las reacciones adversas más frecuentes son mareo y somnolencia. Otros efectos adversos comunes: visión borrosa, diplopía, fatiga, aumento del apetito y de peso,

sequedad de boca, dolor de cabeza, euforia, confusión, descenso de la libido, disfunción eréctil, irritabilidad, vértigo, ataxia, temblor, disartria, parestesia, fatiga, alteraciones del equilibrio y edema. También se producen con frecuencia alteraciones de la atención, la memoria, la coordinación y la marcha.

En raras ocasiones se ha descrito un aumento de la concentración de creatinquinasa y rabdomiólisis.

Efectos cardíacos: puede provocar o descompensar una insuficiencia cardíaca o arritmias.

Riesgo de prolongación del intervalo PR (aumento medio: 3-6mseg) con dosis diarias de pregabalina $\geq 300\text{mg}$.

Efectos neuropsiquiátricos: los anticonvulsivantes, incluyendo gabapentina y pregabalina, producen un aumento de ideación o comportamiento suicida.

Efectos gastrointestinales: consecuencia de una función gastrointestinal inhibida (obstrucción, íleo parálítico, estreñimiento), especialmente frecuentes e intensos si el paciente toma también analgésicos opiáceos). Son frecuentes los vómitos, la sequedad de boca y la flatulencia.

Puede producir dependencia y motivar conductas de abuso, incluso en pacientes sin antecedentes de toxicomanía.

Interacciones

Posibles interacciones con: medicamentos que pueden causar estreñimiento, alcohol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tiazolidinedionas, opiáceos y benzodiazepinas. (Ver en Precauciones).

Precauciones

Reacciones de sensibilidad: Se ha informado angioedema, incluidos casos potencialmente mortales con compromiso respiratorio que requieren tratamiento de emergencia, en pacientes que reciben terapia inicial y crónica con pregabalina. Los pacientes que reciben medicamentos concomitantes asociados con angioedema (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema.

Depresión respiratoria: Se han notificado casos de depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o fatal en pacientes que reciben gabapentinoides (es decir, gabapentina y pregabalina). En la mayoría de los casos, los fármacos se utilizaron en combinación con un analgésico opiáceo (u otro depresor del SNC), en pacientes con factores de riesgo respiratorio preexistentes (p. ej., EPOC) o en pacientes geriátricos. **Interrupción de la terapia:** existe la posibilidad de que aumente la frecuencia de las convulsiones cuando se suspende abruptamente el tratamiento con pregabalina. La interrupción abrupta o rápida de pregabalina se ha asociado con síntomas sugestivos de dependencia física (p. ej., insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis, diarrea). Al interrumpir el tratamiento con pregabalina, la dosis debe reducirse gradualmente durante al menos 1 semana.

Edema periférico: En estudios clínicos controlados, se informó edema periférico en alrededor del 5 al 6 % de los adultos que recibieron pregabalina.

Rabdomiólisis: suspender la pregabalina si se diagnostica o sospecha miopatía o si se presentan concentraciones de CPK marcadamente elevadas.

Abuso potencial y dependencia: Posible euforia. La interrupción abrupta o rápida ha resultado en síntomas de abstinencia (p. ej., insomnio, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, ansiedad, hiperhidrosis). Al igual que con cualquier fármaco activo sobre el SNC, se debe evaluar cuidadosamente a los pacientes en busca de antecedentes de abuso de drogas y observarlos en busca de signos de uso indebido o abuso de pregabalina (p. ej., desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, comportamiento de búsqueda de drogas).

Es preciso revisar periódicamente la necesidad de estos fármacos para el tratamiento del dolor, sobre todo en pacientes que también toman analgésicos opioides.

Se debe **evitar la retirada brusca** para evitar los síntomas de abstinencia (ansiedad, insomnio, dolor de cabeza, hiperhidrosis y diarrea). Reducir la dosis gradualmente durante al menos una semana o reducir un 25% de la dosis semanalmente

Poblaciones específicas:

Embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, sin embargo, según estudios en animales, puede causar daño fetal.

Lactancia: se distribuye en la leche humana. Debido al riesgo potencial de tumorigenicidad, no se recomienda la lactancia materna durante la terapia con pregabalina.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y la eficacia para el tratamiento adyuvante de las convulsiones parciales en pacientes pediátricos, ni tampoco para el tratamiento de dolor.

Uso geriátrico: Las reacciones adversas neurológicas ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes ≥ 65 años que en adultos más jóvenes en estudios clínicos controlados de pacientes con fibromialgia. Esto podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Los pacientes geriátricos que reciben pregabalina tienen un mayor riesgo de depresión respiratoria potencialmente grave. El tratamiento con pregabalina debe iniciarse con la dosis más baja y ajustarse cuidadosamente.

Insuficiencia renal: como pregabalina se excreta sustancialmente por los riñones, el riesgo de reacciones adversas puede aumentar en pacientes con insuficiencia renal. Ajustar la dosis en dichos pacientes. .

Consejos a los pacientes

- Comenzar con dosis bajas. Para aquellos pacientes que trabajan, los cambios pueden hacerse durante el fin de semana, con cinco a siete días en la nueva dosis antes de cualquier aumento adicional.
- Administrar el medicamento a la hora de acostarse puede aumentar el beneficio y disminuir los efectos secundarios.
- Importancia de tomar pregabalina solo según lo prescrito, la interrupción abrupta o rápida de la pregabalina puede aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes con epilepsia o síntomas de abstinencia como insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis o diarrea.
- El uso concomitante de depresores del SNC y pregabalina (p. ej., opiáceos o benzodiazepinas) puede provocar efectos aditivos en el SNC, como depresión respiratoria, somnolencia y mareos.
- Evitar bebidas o productos que contengan alcohol; la droga puede potenciar el deterioro de las habilidades motoras y la sedación asociada con la ingestión de alcohol.
- Si se olvidan una dosis de pregabalina, deben tomar la dosis olvidada lo antes posible; si es casi la hora de la próxima dosis, la dosis olvidada debe omitirse y la siguiente dosis debe tomarse a la hora programada regularmente. No tomar 2 dosis al mismo tiempo.
- Es importante informar rápidamente a los médicos sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, en particular si se acompaña de malestar general o fiebre.

Bibliografía

- American Society of Health-System Pharmacists. AHFS DRUG Information. Edición 2021. Editorial ASHP. Bethesda, Maryland, USA.
- Centro de Información sobre Medicamentos, FCQ-UNC. Boletín CIME-Octubre 2015. Pregabalina sus indicaciones y usos. <http://www.cime.fcq.unc.edu.ar/>
- Colegio de Farmacéuticos de la provincia de Santa Fe1a Circunscripción. Farmacovigilancia - Gabapentinoides y abuso. Informe DAP - 2019.
- Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 1. Art. No.: CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub3.
- Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. [DOI: 10.1002/14651858.CD011790.pub2]
- Gabapentina y Pregabalina. La FDA advierte sobre problemas respiratorios graves con el uso de medicamentos para las convulsiones y las neuralgias: Gabapentina y Pregabalina (FDA warns of serious breathing problems with use of seizure and nerve pain medications Gabapentin and Pregabalin) Worst Pills, Best Pills. 2020. https://www.worstpills.org/member/ealert.cfm?ea_id=130
- Gabapentina y pregabalina: entre el uso y el abuso. El boletín INFAC. Información farmacoterapéutica de la comarca. Vol N°22 • No 4 • 2014. <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime>