

REVISANDO LOS CLÁSICOS: PREGABALINA Y SU LUGAR EN LA TERAPÉUTICA EN EL DOLOR NEUROPÁTICO.

La pregabalina es un análogo del ácido gammaaminobutírico (GABA) relacionada estructuralmente con la gabapentina, que se une a canales de calcio reduciendo su entrada en las terminaciones nerviosas, y como consecuencia, disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores. Este mecanismo de acción confiere efectos analgésicos, ansiolíticos y antiepilépticos^{1,2}.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La pregabalina está autorizada en España para epilepsia, en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria, trastorno de ansiedad generalizada en adultos y dolor neuropático periférico y central en adultos. Es en esta última indicación donde centraremos el lugar actual de la pregabalina.

Desde el inicio de su comercialización el consumo de pregabalina ha superado de forma exponencial a su predecesor, la gabapentina, pero ¿qué lugar ocupa la pregabalina?

PREGABALINA Y DOLOR NEUROPÁTICO

Los síndromes de dolor neuropático son un verdadero reto para los profesionales, constituyendo uno de los motivos de consulta más frecuentes. El dolor neuropático incluye distintas patologías de las que con mayor frecuencia se presentan en nuestro medio son la neuropatía diabética, la neuralgia postherpética y la neuralgia del trigémino. La heterogeneidad de los mecanismos del dolor, la diversidad en su presentación y la frecuente coexistencia de factores psicológicos y emocionales hace necesario que el abordaje del dolor neuropático sea multifactorial, precisando con frecuencia distintas alternativas terapéuticas: farmacológicas, psicológicas o rehabilitadoras. El objetivo principal en la mayoría de los casos es mejorar la funcionalidad del paciente y convertir el dolor en tolerable, por lo que el paciente debe estar informado de los posibles objetivos realistas, ya que menos de la mitad de los pacientes logran un alivio satisfactorio y un gran número sufre los efectos adversos de la medicación. Al cabo de seis meses se recomienda suspender el tratamiento y reevaluar clínicamente, reiniciando el tratamiento en aquellos pacientes con recaída^{4,5}.

No existe un consenso universal acerca del tratamiento del dolor neuropático. Las diferentes recomendaciones sobre el tratamiento del dolor neuropático periférico señalan a los antidepresivos tricíclicos, principalmente la amitriptilina, los antiepilépticos (gabapentina y pregabalina) y los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, IRSN, (principalmente duloxetina) como los tratamientos de primera elección.

EFICACIA CLÍNICA

Los ensayos realizados para valorar la eficacia de la pregabalina han sido a corto plazo, el mayor con una duración de sólo 13 semanas, aceptando como significativo una reducción del 30% del dolor.

Se observó que la pregabalina fue superior a placebo en la mejora del dolor neuropático, pero en dosis ≥ 300 mg, ya que con dosis ≤ 150 mg la evidencia sobre su efectividad no es concluyente⁷. El mejor número necesario a tratar, NNT, para un beneficio significativo (al menos el 50% del alivio del dolor) fue de 4 para la pregabalina de 600 mg a diario en la neuralgia postherpética y 5 para la neuropatía dolorosa.

Por otro lado, no hay ensayos en los que se compare la pregabalina frente a las otras alternativas terapéuticas. En neuropatía diabética periférica, los estudios que hay comparan de forma indirecta duloxetina, pregabalina y gabapentina frente a placebo. Al comparar duloxetina con pregabalina, no hubo diferencias significativas, pero sí en la aparición de efectos adversos, mayor con pregabalina; al comparar duloxetina con gabapentina no se produjeron diferencias significativas.

Un ensayo (DPN-040), publicado únicamente en el informe de evaluación de la EMA⁸ comparando pregabalina 600 mg, amitriptilina 75 mg y placebo, mostró que la amitriptilina fue estadísticamente superior en comparación con placebo en la disminución del dolor sin que se viera diferencia entre pregabalina y placebo, con un porcentaje de abandonos mayor con pregabalina.

En la evaluación realizada por la Agencia Canadiense de Tecnología de la Salud^{9,10} los antidepresivos tricíclicos obtuvieron los mejores resultados de eficacia (NNT=3), mientras que los IRSN, mostraron ser los menos eficaces, situando a pregabalina en una 2ª línea, de la misma forma que la guía SIGN¹¹. La reciente actualización de la Guía NICE de dolor neuropático, concluye que los tratamientos de primera elección deberían ser la amitriptilina, duloxetina, gabapentina o pregabalina (excepto en la neuralgia del trigémino que sería la carbamazepina). Si el tratamiento inicial no es efectivo o no se tolera, se podría ofertar cualquiera de las otras tres opciones.

Una reciente revisión Cochrane¹³ para el dolor neuropático (ensayos realizados en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y dolor neuropático central) y la fibromialgia encontró que sólo entre uno de cada diez y uno de cada cuatro pacientes lograrían el nivel de beneficio mostrado en los ensayos clínicos en las indicaciones comentadas, la mayoría de personas no obtendría ningún alivio del dolor, y alrededor de uno de cada cuatro pacientes interrumpirán el tratamiento por los efectos adversos.

No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático. No se observó ningún efecto de la pregabalina en el dolor crónico nociceptivo, ni en la osteoartritis ni en estudios de dolor lumbar crónico¹⁴.

SEGURIDAD

El perfil de seguridad es dosis dependiente y hay que ajustar la dosis a la función renal. Los principales efectos adversos observados son mareos y somnolencia, principales causas del abandono del tratamiento. Se han descritos otros efectos adversos como edema periférico, aumento de peso, sequedad de boca, visión borrosa o aumento de ideación y

comportamiento suicida. Durante la experiencia postcomercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva sobretodo en pacientes de edad avanzada (mayor de 65 años), así como notificaciones de otros efectos indeseables cardíacos atribuidos a pregabalina como arritmias, trastornos de la conducción, palpitaciones y un IAM; entre el número de notificaciones un elevado porcentaje de pacientes tenían antecedentes de cardiopatía, la dosis utilizada fue de media 100 mg, inferior a la dosis recomendada (150-600mg)¹⁵.

La pregabalina ha sido clasificada en el grupo V de la lista de estupefacientes, el riesgo de que produzca abuso o adicción es bajo. Sin embargo, en los últimos años los centros de farmacovigilancia europeos han notificado casos de dependencia¹⁶, abuso o síntomas de abstinencia en pacientes independientemente de presentar historia previa de drogodependencia.

Es preciso, por tanto, revisar la respuesta y la necesidad de continuidad del tratamiento, así como la aparición de efectos adversos. La retirada debe ser gradual para evitar la aparición de síntomas de abstinencia: insomnio, dolor de cabeza, náusea, ansiedad, hiperhidrosis y diarrea¹⁷.

SITUACIÓN EN CANARIAS

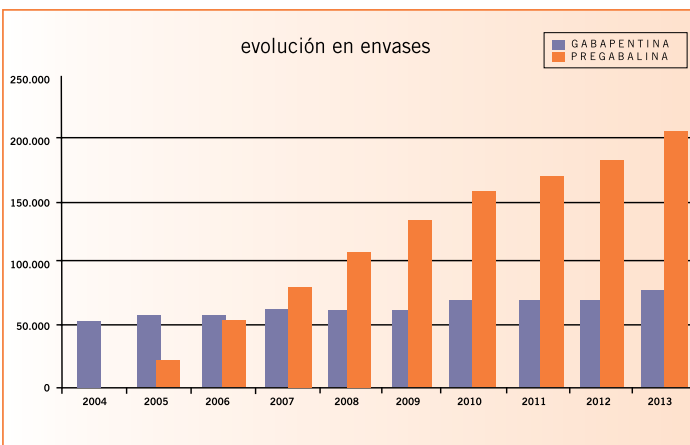
Coincidiendo con el fin de la patente del Neurontin® (gabapentina), el mismo laboratorio comercializó Lyrica® (pregabalina) con un perfil similar al anterior pero con un coste muy superior (Tabla 1).

Tabla 1. Importe comparativo.

PRINCIPIO ACTIVO	IMPORTE / PACIENTE / MES
Amitriptilina 75 mg	3,12€
Gapapentina 800 mg	24,60€
Pregabalina 300 mg	75,00€

La pregabalina es la molécula que mayor impacto económico genera en nuestra comunidad autónoma en la medicación de dispensación ambulatoria. Con un aumento progresivo en los últimos años (Gráfico 1), en el 2013 se situó en primer lugar, generando un importe total de casi doce millones de euros desplazando de forma significativa a la gabapentina.

Gráfico 1. Evolución de dispensación de envases de pregabalina y gabapentina en la Comunidad Autónoma de Canarias.



Fuente: Base de datos de FarmaCanarias

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

- Actualmente no hay evidencia de una superioridad de la pregabalina frente a otras opciones terapéuticas de primera elección en el tratamiento de la neuropatía periférica.

- La pregabalina se posiciona como una alternativa más para la neuropatía diabética pero, que dado su coste y su porcentaje de abandonos en comparación con otras alternativas por su perfil de efectos secundarios, se debería plantear otras opciones terapéuticas en primer lugar.

- Las limitaciones de los ensayos clínicos disponibles en cuanto a que no existen comparaciones directas con otros fármacos de eficacia demostrada, las dudas sobre si el efecto observado en los ensayos realizados dura más allá de las 13 semanas e incluso la escala utilizada como medida del dolor podrían resultar en una sobrestimación del beneficio observado⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pinés Corrales PJ, Lomas Meneses A. Neuropatías diabéticas. *Medicine*. 2012; 11(17):1021-31
2. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalina para el dolor agudo y crónico en adultos (revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus 2009* Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD007076>
3. Busquets Julià C, Fauli Prats A. Novedades en el tratamiento del dolor neuropático. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2012;13 (3):103-109. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1577356612000243>
4. Pregabalin (Lyrica) NPS Radar abril 2013.
5. Dolor Crónico no oncológico. BOLCAN n° 2-Vol-4 Nov 2010. DGF.SCS
6. Ficha técnica Lyrica® Fichas Técnicas de Medicamentos. CIMA: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf
7. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Efectividad y seguridad de gabapentina y pregabalina como monoterapia de primera línea en adultos con dolor neuropático. Noviembre de 2013. Disponible en: http://www.iets.org.co/_layouts/15/osssearchresults.aspx?u=http%3A%2F%2Fwww%2Eiets%2Eorg%2Eeco&k=pregabalina
8. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Lyrica®.DCI: pregabalina. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000546/WC500046600.pdf (accessed 9/02/2011)
9. M Iskedjian y cols. Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation 2009.
10. Malón Musgo MM, Gorriño Mendivil JG, Otano Martínez M. dolor neuropático y tratamiento, muchas preguntas en el aire. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. Vol. 19, N°1 enero-febrero 2011 Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+19/BIT+Vol+19+N+1.htm
11. SIGN 136. Management of chronic pain A national clinical guideline 2013
12. National Clinical Guideline Centre (2013). Neuropathic pain-pharmacological management: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: National Clinical Guideline Centre. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG173>
13. Fármacos antiepilepticos para el dolor neuropático y la fibromialgia: un resumen de revisiones Cochrane (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews 2013* Issue 12. Art. No.: CD010567. DOI: 10.1002/14651858.CD010567.
14. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) Lyrica® Lyrica-H-C-546-II-07 : EPAR - Scientific Discussion - Variation http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000546/WC500046606.pdf
15. Anónimo. Prégabaline: des effets indésirables cardiaques. *La Revue Prescrire* 2013; 33 :830
16. Gabapentine, prégabaline: abus et dépendences. *Rev Prescrire*. 2012; 32 (340)116-8. Disponible en: <http://english.prescrire.org/en/81/168/47879/0/NewsDetails.aspx>
17. Spence D. Bad medicine: gabapentin and pregabalin. *BMJ*. 2013;347:f6747 Disponible en: <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f6747/m/672294>

AUTORES

Pérez Mendoza M (Médico de Familia, DGPPAA), Plasencia Núñez M (Farmacéutica, DGPPAA), López Navarro A (Farmacéutica, DGPPAA), López Muñoz E (Farmacéutica, DGPPAA), Montes Gómez E (Médico de Familia, DGPPAA), De la Nuez Viera F (Farmacéutica, DGPPAA).

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud / SERVICIO CANARIO DE SALUD.

ISSN: 1889-0989. **Depósito Legal:** GC 1103-2008

Pueden solicitar el envío del boletín remitiendo un correo a jperment@gobiernodecanarias.org