

PREGABALINA

Gómez Rebenaque R, Caniego Rodrigo MD, González Gero MY
Farmacéuticos de la Gerencia de Atención Primaria de Cuenca

La Pregabalina es un nuevo antiepiléptico autorizado para el tratamiento de la epilepsia y dolor neuropático periférico. Como tal debería demostrar un avance en eficacia, tolerabilidad, seguridad o farmacocinética en epilepsia, porque hay un 30% de pacientes que no controlan sus síntomas, así como en el dolor neuropático, de muy difícil control, actualmente tratado con ADT, Capsaicina tópica, Opioides y Gabapentina, con la que está relacionada en su estructura y farmacología.

La ausencia de estudios comparativos con Gabapentina impide una valoración precisa de su innovación (1-4).

INDICACIONES (1)

- Dolor neuropático periférico en adultos asociado a neuropatía diabética (NDP) y postherpética (NPH).
- Epilepsia en adultos, en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.

POSOLOGÍA (1)

Iniciar con 150 mg/día e incrementar después de un intervalo de 3 a 7 días hasta una dosis máxima de 600 mg/día (en 2 ó 3 tomas), según respuesta e indicación. La interrupción del tratamiento deberá ser de forma gradual durante un período mínimo de una semana.

Es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal alterada, no siendo así en la hepática ni en la edad.

MECANISMO DE ACCIÓN (1, 2)

Pregabalina es, estructuralmente, un análogo del ácido gamma-aminobutírico GABA, pero carece de efectos sobre sus receptores y estructuras relacionadas. Actúa a través del bloqueo de los canales de calcio reduciendo la entrada del mismo en las terminaciones nerviosas presinápticas y disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitadores (Glutamato, Noradrenalina y Sustancia P), dando como resultado un bloqueo de la dispersión de la señal excitatoria neuronal.

FARMACOCINÉTICA (1)

Su farmacocinética es lineal y se absorbe rápidamente en ayunas, alcanzando la $C_{máx}$ en 1 hora. Presenta una biodisponibilidad oral 90% y es independiente de la dosis. Los alimentos disminuyen su velocidad de absorción con un descenso en la $C_{máx}$ de 25-30% y un retraso en el $t_{máx}$ de 2,5 h, pero no afecta al grado de absorción. Atraviesa la barrera hematoencefálica. No se une a proteínas plasmáticas y se metaboliza únicamente un 2% eliminándose por vía renal prácticamente inalterado. Su vida media es de 6,3 h.

EFICACIA CLÍNICA (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)

Se han publicado varios ensayos clínicos (EC) aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos que evalúan la eficacia de Pregabalina en pacientes con Neuropatía Periférica y con crisis epilépticas parciales (no hay estudios frente a fármacos de referencia).

a) EC en Neuropatía Periférica de origen diabético:

Se han evaluado 5 EC (2,4) con n 1467. La variable principal de eficacia fue la media semanal de la puntuación del dolor (escalas de 0-10 puntos; 0=ausencia de dolor, 10=el peor dolor posible) y suplementaria a ésta fue la proporción de pacientes con respuesta (% de pacientes con una reducción media del 50% en la puntuación del dolor desde el período basal hasta la valoración). Los criterios secundarios fueron: interferencia con el sueño, cuestionario de calidad de vida, etc.

Los EC son con posologías fijas o flexibles de 75, 150, 300 y 600 mg administradas 2 ó 3 veces al día durante 5-12 semanas. Las dosis eficaces y significativas fueron 300 y 600 mg en la escala del dolor (3,60-4,29 vs 4,98-5,55 placebo) y en la proporción de pacientes con respuesta (39%-58%), que es más del doble vs placebo (15-24%).

b) EC en Neuropatía Periférica de origen herpético:

Se han evaluado 3 EC (2,5,6) con n=781 durante 8-13 semanas. La variable principal de eficacia fue la misma que en NDP y suplementaria a ésta fue el grado de respondedores (porcentaje de pacientes que experimentan una reducción media 30% y 50% en la puntuación del dolor desde el período basal a la valoración). Los criterios secundarios fueron también semejantes a NDP.

Los EC, con posologías fijas de 150, 300 y 600 mg administradas 2 ó 3 veces al día, obtuvieron resultados similares en la escala del dolor: 5,14-4,81(150 mg); 4,72-4,76 (300 mg) y 3,60-4,07 (600 mg) vs 5,29-5,74 placebo. Los pacientes que experimentan una reducción del dolor 30% es 40-63% y del 50% es 25-50%, siendo éstos dosis dependientes.

En todos los EC de neuropatía se obtuvo mejoría estadísticamente significativa frente a placebo desde la primera semana de tratamiento, e incluso desde el primer día (300 mg/día), así como en los criterios secundarios, destacando la reducción en la interferencia con el sueño. Igualmente, en todos los EC se excluyeron pacientes con ausencia de respuesta al tratamiento previo con Gabapentina 1.200 mg/día.

Un único estudio comparativo (9), no publicado, con Amitriptilina (75 mg/día) en neuropatía diabética con Pregabalina (600 mg/día) mostró resultados similares en pacientes respondedores: 46%-40%, respectivamente.

c) Estudios en Epilepsia parcial:

Se han evaluado 3 EC (3, 7, 8) de 12 semanas en 1.052 pacientes con crisis parciales refractarias a tratamiento estándar (se excluyó a aquellos que tomaban Gabapentina) a los que se administró Pregabalina como terapia añadida en dosis de 50, 150, 300 y 600 mg/día frente a placebo en 2 ó 3 tomas diarias.

Las variables de eficacia fueron la reducción en la frecuencia de crisis y la tasa de respondedores (reducción de la crisis 50%), ambas comparadas con el período basal. Pregabalina fue, estadísticamente, superior a placebo a partir de dosis de 150 mg/día (excepto en un EC), con una relación lineal dosis-respuesta hasta los 600 mg/día.

En datos agrupados de estos ensayos la tasa de respondedores con dosis de 150 a 600 mg fue 31-51% vs 6-14% placebo, y la reducción en la frecuencia de crisis 20,6-54% vs 1,8-7% placebo. No hay diferencias estadísticamente significativas entre las pautas de 2 ó 3 tomas al día.

En 4 ensayos abiertos (n=1480) con dosis de 450-600 mg/día, en 2 ó 3 tomas, como terapia añadida, durante casi 5 años, se observó en el último año que el 5,8% de pacientes estaba libre de crisis.

EFECTOS ADVERSOS (1-8)

En los EC la tasa de abandono a causa de efectos adversos fue 3%-15,3% vs 3%-6,1% placebo, generalmente de intensidad leve a moderada. Los más frecuentes son mareos (36% para dosis de 600 mg) y somnolencia (28%, permanente en el 45% de pacientes).

Otros son edema periférico (19%), sequedad de boca (11%), astenia (9%), visión borrosa (9%), confusión (8%) y ganancia de peso (8%).

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS (1)

- Contraindicado en caso de hipersensibilidad a alguno de sus componentes, intolerancia a la galactosa y deficiencia de lactasa.

- Puede producir somnolencia y mareo, aumentando el riesgo de caídas en ancianos; afectar a la capacidad de conducir y uso de ciertas máquinas.
- En algunos pacientes diabéticos puede producir aumento de peso necesitando un ajuste en la medicación hipoglucemiante.
- No se recomienda en niños, adolescentes, embarazadas ni en la lactancia (hay estudios que muestran toxicidad reproductiva y presencia de Pregabalina en leche de ratas) por carecer de datos suficientes.

INTERACCIONES (1)

Dado que Pregabalina no se une a proteínas plasmáticas y no inhibe el metabolismo de fármacos *in vitro*, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

CONCLUSIONES

1. Los EC en NDP, NPH y Epilepsia excluyeron a pacientes que tomaron Gabapentina, siendo, además, de corta duración (excepto en el estudio abierto).
2. Pregabalina fue estadísticamente superior a placebo desde la primera semana de tratamiento, pero faltan EC con Gabapentina, su competidor natural.
3. Las dosis de Pregabalina más eficaces son las de 300 mg y especialmente 600 mg/día. Posologías de 2 ó 3 veces día son apropiadas y sin diferencias estadísticas relevantes entre ellas.
4. Mareos y somnolencia son los efectos adversos más frecuentes, generalmente dosis dependientes.
5. El coste DDD de Pregabalina es ligeramente superior a Gabapentina.

Principio activo	Nombres comerciales	PVP (€)	DDD (mg)	Coste/DDD (€)
Pregabalina	Lyricea® 25-75-150-300 mg 56 cáp	23,86-60,03-99,90-143,88	300	5,11-4,29-3,56-2,56
Gabapentina	Gabapentina UR® EFG 300-400 mg 90 cáp * Neurontin® 300-400 mg 90 cáp ** Gabapentina EFG 600-800 mg 90cáp * Equipax® 600-800 mg 90 cáp **	39,53-48,61 60,82-74,76 71,11-101,59 87,43-124,85	1.800	2,63-2,43 4,05-3,73 2,37-2,18 2,91-3,12

(*) Especialidad más barata. (**) Especialidad más cara.

Fuente: Nomenclátor DIGITALIS. Mayo 2005.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Pregabalina: Lyricea® (Pfizer). Julio 2004.
2. Anónimo. Nuevos productos: Pregabalina. Panorama actual del medicamento 2005; 29(281):169-174.
3. French J.A, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofolo EA. Ensayo clínico de dosis respuesta de pregabalina como tratamiento combinado en pacientes con crisis parciales. Neurology 2003; 60(10): 1631-7.
4. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalina para el tratamiento de la neuropatía periférica dolorosa. Drugs 2004; 64 (24): 2813-2820.
5. Frampton JE, Foster RH. Pregabaline in the treatment of the postherpetic neuralgia. Drugs 2005; 65 (1): 111-118.
6. Dworkin RH, Corbin AE, Young JPr, et al. Pregabaline for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2003; 60: 1274-1283.
7. Gil-Nagel Rein A, Gómez-Alonso J. Experiencia clínica de la pregabalina en el tratamiento de las epilepsias focales. Revista de Neurología 2005; 40(10): 609-613.
8. Warner G, P Figgitt D. Pregabaline as adjunctive treatment of partial seizures. Drugs 2005; 19(3) 265-272.
9. Comité de especialidades farmacéuticas de la EMEA. Informe europeo público de evaluación (EPAR). Lyricea. Report n.º CHMP/0845/04. www.emea.eu.int

Comité de Redacción:

Arayo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, González Alcázar A, Alejandro Lázaro G, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

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

D.L.: M-31461-2004

NIPO: 352-00-029-6