

Vol. XX, N.º 2

Año 2019

GABAPENTINOIDES: NUEVAS EVIDENCIAS PARA RECONSIDERAR SU USO

Francisco Tejada Cifuentes¹, Gregorio Romero Candel²
Farmacéuticos Atención Primaria. 1GAI Albacete. 2GAI Hellín.

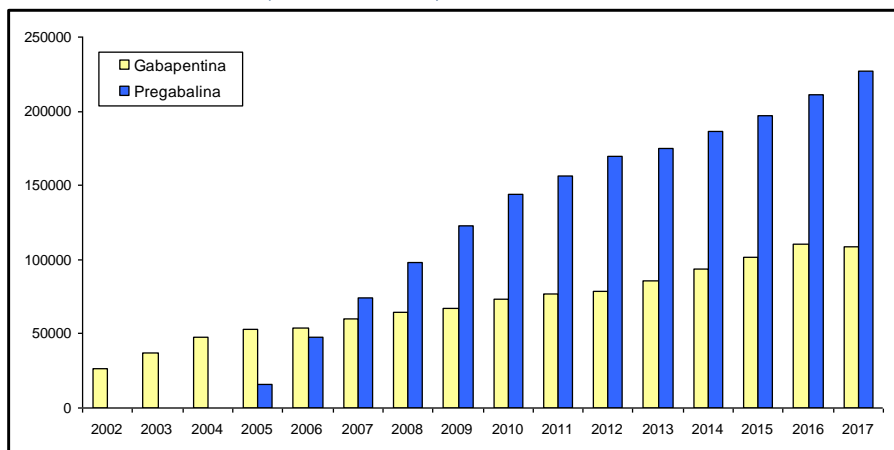
Pregabalina y gabapentina son los principios activos incluidos dentro del grupo de los gabapentinoides. Además de su uso como anticonvulsivante o en psiquiatría, su utilización en distintos tipos de dolor ha llevado a que sean ampliamente prescritos tanto en atención primaria como especializada. Ya en el año 2009 se lanzaban las primeras señales de alarma sobre los modos en los que gabapentina había copado el mercado farmacéutico promoviendo una prescripción fuera de las indicaciones autorizadas (1).

En los últimos años venimos observando multitud de publicaciones relacionadas con temas de seguridad de estos dos fármacos, lo cual no ha hecho mella en la prescripción de los mismos, razón por la cual queremos poner en evidencia los aspectos de eficacia y seguridad más relevantes de estos dos principios activos.

CONSUMO

Aunque la gabapentina desde su comercialización ha incrementando progresivamente su consumo, la finalización de su periodo de protección de la patente, da paso a la comercialización de un fármaco con características similares, como es la pregabalina, cuyo consumo en los últimos años se ha multiplicado de forma imparable en nuestro país (2). En países de nuestro entorno como Reino Unido la prescripción de pregabalina ha aumentado en los últimos años hasta en un 300% (3,4).

Gráfico 1: Evolución del consumo (nº de envases) en el SESCAM



INDICACIONES

Gabapentina tiene indicación en **crisis parciales epilépticas** con/sin generalización secundaria y **dolor neuropático**, y pregabalina tiene las dos anteriores y el **trastorno de ansiedad generalizada**, aunque es el dolor neuropático la indicación más usada de estos fármacos. Sin embargo, gabapentina y pregabalina se utilizan extensamente en indicaciones no recogidas en la ficha técnica como son fibromialgia, síndrome de piernas inquietas, ciática, lumbago, etc. siendo este uso controvertido (ver **tabla 1**).

En el año 2009 la EMA rechazó la indicación de pregabalina en fibromialgia por diferentes motivos: falta de eficacia demostrada en este grupo de pacientes, sin beneficio clínico en dolor ni mejoría de la capacidad funcional, eficacia no mantenida en el tiempo y balance beneficio/riesgo desfavorable (5).

Tabla 1. Usos autorizados y no contemplados en la ficha técnica de los gabapentinoides

	Indicaciones en ficha técnica	Indicaciones fuera de ficha técnica
Gabapentina	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia: Terapia combinada en crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y en niños a partir de los 6 años. - Epilepsia: Monoterapia en de crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y en adolescentes a partir de los 12 años. - Tratamiento dolor neuropático periférico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Fibromialgia - Síndrome de piernas inquietas - Ciática - Lumbago - Dolor post-operatorio - Temblor esencial - Estrés post-traumático - Etc.
Pregabalina	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor neuropático periférico y central en adultos. - Epilepsia: crisis parciales con o sin generalización secundaria. - Trastorno de ansiedad generalizada. 	

EFICACIA ANALGÉSICA

Una revisión sistemática publicada en el año 2015 en el LANCET, que comparaba la eficacia y seguridad frente a placebo de distintos tratamientos en **dolor neuropático**, recomendaba como fármacos de primera línea a los gabapentinoides junto a los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los ISRS (venlafaxina y duloxetina). Los menores NNT (número necesario tratar para obtener beneficio) correspondían a los ATC, tramadol, opioides mayores y toxina botulínica, no existiendo datos para la lidocaína en parches. No obstante, la carga anticolinérgica de los ATC limita la dosis recomendada en pacientes mayores de 65 años. Los tratamientos tópicos y la toxina botulínica sólo se recomendaban en dolor neuropático periférico. En cuanto al NNH (número de pacientes para causar efectos adversos) mostraba que gabapentina presentaba un buen perfil de seguridad (ver **tabla 2**) (6,7).

Tabla 2. Eficacia y seguridad de distintos fármacos en el dolor neuropático (6)

Dolor neuropático		
Fármaco	NNT	NNH
ATC (amitriptilina y otros)	3,6 (3,0-4,4)	11,8
Gabapentina	6,3 (5,0-8,3)	25,6
ISRS (venlafaxina, duloxetina)	6,4 (5,2-8,4)	11,8
Pregabalina	7,7 (6,5-9,4)	13,9
Tramadol	4,7 (3,6-6,7)	12,6
Opioides mayores	4,3 (3,4-5,8)	11,7

Recientemente se ha publicado en JAMA un metanálisis sobre la supuesta **eficacia de pregabalina en indicaciones no autorizadas** como son: dolor postoperatorio, cefalea, fibromialgia, temblor esencial, lumbago, ciática, estrés postraumático, síndrome de piernas inquietas y un largo etcétera (8). Se identificaron 238 ensayos que evaluaron la eficacia de pregabalina en al menos 33 indicaciones, de las cuales cinco recibieron aprobación por parte de la EMA y la FDA. El 67% de las primeras publicaciones para las nuevas indicaciones generaron expectativas en cuanto a su valor clínico. De estas indicaciones en el 63% de los casos y tras cinco años de seguimiento no se han realizado ensayos confirmatorios de su eficacia.

Los autores concluyen que se ha creado un excedente de supuestos beneficios en indicaciones no autorizadas que no han sido confirmados con el paso del tiempo (8)

En el NEJM se ha publicado recientemente un ensayo clínico (doble ciego, comparativo frente a placebo), sobre la **eficacia de pregabalina en ciática** (9) que ha tenido gran impacto mediático. En él 108 pacientes recibieron pregabalina y 101 placebo.

Como variable principal de eficacia se definió la reducción del dolor en la pierna a las 8 semanas, considerando mejoría clínicamente relevante una reducción de 1,5 puntos en una escala visual de 0 a 10 puntos. Las variables secundarias fueron la reducción de dolor en la pierna a las 52 semanas, el aumento de discapacidad, la intensidad del dolor de espalda y la calidad de vida.

La diferencia media entre los dos brazos del ensayo no tuvo significación estadística, ni en la semana 8 (3,7 vs 3,1) ni en la 52 (3,4 vs 3,0). En el resto de variables secundarias tampoco se observaron diferencias significativas. La incidencia de eventos adversos fue significativamente mayor en el grupo de pregabalina que en el grupo de placebo (227 vs 124).

Pregabalina no fue mejor que placebo en la reducción del dolor en pacientes con ciática

NUEVOS PROBLEMAS DE SEGURIDAD

Desde hace unos años se viene advirtiendo del **mal uso y problemas de adicción** que se están produciendo con estos dos fármacos, por lo que recientemente pregabalina ha sido incluida en el listado de medicamentos de clase C en UK y en la lista V de sustancias controladas en EEUU. Estos dos principios activos están empezando a ser detectados en el análisis toxicológico en pacientes fallecidos por sobredosis. Los usuarios las describen como la droga psicotrópica ideal, euforizante, con efectos disociativos y de subidón cuando se mezcla con opioides, refiriendo haber consumido elevadas dosis en una única toma (3,10-14).

Gabapentina y pregabalina han sido relacionadas con **depresión, trastornos del comportamiento e ideación suicida** hasta en un 10% de los pacientes que han comenzado tratamiento con estos fármacos. Estos síntomas mejoraron con el cese o reducción del tratamiento (15-16).

Recientemente, un estudio retrospectivo de JR Laporte refiere que en pacientes ancianos sin enfermedad cardiovascular existe una asociación entre el comienzo de tratamiento con estos dos fármacos y el **inicio de tratamiento con fármacos antitrombóticos y antiarrítmicos**, sugiriendo un nuevo diagnóstico de fibrilación auricular (17).

COMBINACIONES POTENCIALMENTE MORTALES CON GABAPENTINOIDES

Existe gran preocupación sobre el uso combinado de pregabalina y opioides. La gabapentina y pregabalina se utilizan ampliamente para tratar el dolor crónico y su uso puede potenciar el efecto sedante y depresor del Sistema Nervioso Central producido por los opioides. La gabapentina se ha relacionado con riesgo de depresión respiratoria severa, con o sin tratamiento concomitante con opioides (18-20).

Varios estudios (21-23) concluyen que estos dos fármacos producen un **aumento de riesgo de muerte en pacientes que toman opioides** a cualquier dosis, aunque este riesgo es más alto a dosis elevadas. Estos datos serían mucho más preocupantes si se añadiesen los casos de toma de gabapentinoides y opioides de forma recreativa.

CONCLUSIONES

1. El imparable incremento del consumo de gabapentinoides con fines analgésicos no está justificado ni desde el punto de vista de su eficacia ni de su seguridad.
2. Si bien son fármacos de primera línea en dolor neuropático, su utilización en indicaciones no autorizadas no tiene el respaldo de ensayos clínicos que confirmen su eficacia.
3. En ciática su eficacia a 26 y 52 semanas no se ha mostrado diferente a la del placebo.
4. Los riesgos de abuso, adicción, depresión, ideación suicida, trastornos del comportamiento, y los asociados al uso conjunto con opioides, deben ser objeto de un seguimiento periódico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Landefeld CS, Steinman MA. The Neurontin legacy-marketing through misinformation and manipulation. *N Engl J Med.* 2009; 360(2):103- 6. DOI: 10.1056/NEJMp0808659.
2. Utilización de medicamentos antiepilépticos en España durante el periodo 2008-2016. Informe de utilización de medicamentos U/EPIL/V1/11/09/2017. [Fecha de consulta: mayo 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiepilepticos-periodo-2008-2016.pdf>
3. Public Health England. Advice for prescribers on the risk of the misuse of pregabalin and gabapentin. 2014. [Fecha de consulta: Mayo 2019. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/385791/PHE-NHS_England_pregabalin_and_gabapentin_advice_Dec_2014.pdf
4. Montastruc F, Loo SY, Renoux C. Trends in first gabapentin and pregabalin prescriptions in primary care in the United Kingdom, 1993-2017. *JAMA.* 2018; 320(20): 2149-51. DOI: 10.1001/jama.2018.12358.
5. EMA. Refusal assessment report for Lyrica. London, 11 August 2009 Doc.Ref.:EMEA/508570/2009. [Fecha de consulta: Mayo 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lyrica-h-c-546-ii-0024-epar-refusal-assessment-report-variation_en.pdf
6. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422 (14) 70251-0.
7. Neuropathic pain: diagnosis and treatment today. NPS Medicinewise News. March 2018. [Fecha de consulta: Mayo]. Disponible en: https://www.nps.org.au/assets/07f7c27169bb23c8-1d249d6217dd-NPS1992_MW_News_NP_v2.pdf
8. 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. DOI: 10.1001/jamainternmed. 2018. 5705.
9. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, Latimer J, Koes BW, Hancock MJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med.* 2017; 376 (12): 1111-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1614292.
10. Abuse and misuse potential of pregabalin: a review of the clinical evidence. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 24 April 2012. citado: Mayo 2019. Disponible en: <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/april-2012/RC0348%20Pregabalin%20draft%20report%20Final.pdf>
11. Moberly T. BMA annual meeting: Pregabalin must be made a controlled drug, BMA says. *BMJ.* 2017; 357: j3151. DOI: 10.1136/bmj.j3151.
12. Mayor S. Pregabalin and gabapentin become controlled drugs to cut deaths from misuse. *BMJ.* 2018; 363: k4364. DOI: 10.1136/bmj.k4364.
13. United States Drug Enforcement Administration. [Fecha de consulta: Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.dea.gov/drug-scheduling>
14. Spence D. Bad medicine: gabapentin and pregabalin. *BMJ.* 2013; 347: f6747. DOI: 10.1136/bmj.f6747.
15. King MA. Pregabalin and gabapentin associated with depression and suicidal ideation. *BMJ.* 2018; 363: k4979. DOI: 10.1136/bmj.k4979.

16. Hall TD, Shah S, Ng B, Feberwee HM, Dotchin L, Vandermost M, et al. Changes in mood, depression and suicidal ideation after commencing pregabalin for neuropathic pain. *Aust Fam Physician*. 2014; 43 (10): 705-8.
17. Ortiz de Landaluce L, Carbonell P, Asensio C, Escoda N, López P, Laporte JR. Gabapentin and pregabalin and risk of atrial fibrillation in the elderly: a population-based cohort study in an electronic prescription database. *Drug Saf*. 2018; 41 (12): 1325–31. DOI: 10.1007/s40264-018-0695-6.
18. Gabapentin and risk of severe respiratory depression. *Drug Ther Bull*. 2018; 56 (1): 3-4. DOI: 10.1136/dtb.2018.1.0571.
19. Health Canada. Summary safety review - Gabapentin - Assessing the potential risk of serious breathing problems. MedEffect Canada Safety Reviews September 16, 2016. [Fecha de consulta: 2019]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffectcanada/safety-reviews/summary-safety-review-gabapentin-assessing-potential-risk-serious-breathing.html>
20. United Kingdom Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Gabapentin (Neurontin): risk of severe respiratory depression. Drug Safety Update. 2017. [Fecha de consulta: Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/gabapentin-neurontin-risk-of-severe-respiratory-depression>
21. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid related death: a population-based nested case-control study. *PLoS Med*. 2017; 14 (10): e1002396. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002396.
22. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Pregabalin and the risk for opioid-related death: a nested case-control study. *Ann Intern Med*. 2018; 169 (10):732-4. DOI: 10.7326/M18-1136.
23. Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment-A nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend*. 2017; 174: 58-64. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2017.01.013.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Vila Torres E, García Díaz Guerra R, Romero Candel G, Garrigues Sebastia M, Perez Alpuente I, Rodríguez Samper MC, Paredero dominguez JM, Rodríguez Martínez M, 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.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
 burm@sescam.jccm.es
 Avenida Río Guadiana 4. Toledo
 45071.
I.S.S.N.: 2530-8939