



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**DISTINTOS USOS DE LA PREGABALINA EN
FARMACIA COMUNITARIA.**

Autor: Paloma Andreu Villalpando

Tutor: Felisa Repilado Grillo

Convocatoria: Junio 2017

RESUMEN

La pregabalina (Lyrica®) es un nuevo fármaco neuromodulador, análogo sintético del GABA, sin embargo a pesar de su semejanza química, no actúa sobre los receptores GABA. Su actividad funcional se debe a la unión con la subunidad $\alpha 2-\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes. Esta indicada para el tratamiento de la epilepsia combinado con otros antiepilépticos en crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria, el dolor neuropático central y periférico asociado a neuropatía diabética y neuralgia postherpética, y trastorno de ansiedad generalizado (TAG). También se utiliza, fuera de ficha técnica, para el tratamiento del Síndrome de fibromialgia.

Los estudios de eficacia y seguridad muestran una mejoría significativa en la escala del dolor, una reducción en la frecuencia de las crisis epilépticas desde la línea base hasta la finalización del tratamiento, y una reducción de los síntomas de la ansiedad. Las reacciones adversas causadas por la pregabalina fueron de intensidad leve o moderada, siendo los mas frecuentes mareos y somnolencia.

INTRODUCCIÓN

La aparición de la pregabalina, un nuevo fármaco del grupo de los neuromoduladores, con un perfil farmacocinético mejor al de sus predecesores abre nuevos horizontes en el tratamiento del dolor neuropático, del trastorno de ansiedad generalizado, la epilepsia¹ y la fibromialgia.

1. Dolor neuropático central y periférico relacionado con la neuropatía diabética y neuralgia postherpética

El dolor neuropático es aquel generado por cualquier lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial (de forma total o parcial) según la definición de NeuPSIG (Grupo de Interés Especial sobre el Dolor Neuropático), tanto en sistema nervioso central como periférico, afectando los mecanismos neuromoduladores de las vías de transmisión nociceptivo. El dolor neuropático se clasifica como central (originado por daño al cerebro o médula espinal) o periférico (originado por daño al nervio periférico, plexo, ganglio de la raíz dorsal o raíz). Se acompaña de diferentes trastornos neurológicos a distintos niveles (sensitivo, motor, vegetativo). Presenta una fisiopatología compleja y multifactorial. Además genera una elevada intensidad de dolor con gran comorbilidad (componente emocional, interferencia del sueño, pérdida de actividad física, y falta de energía) siendo difícil su manejo, no obteniendo alivio superior al 60 % con tratamiento adecuado².

Dolor neuropático central

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor central como “dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso central”. Las causas más frecuentes de dolor neuropático central son accidente cerebrovascular (ACV), esclerosis múltiple y lesión medular traumática.

Dolor neuropático periférico

La neuralgia postherpética (NPH) se define como la presencia de dolor neuropático persistente, localizado en el dermatoma donde se ha manifestado previamente un cuadro agudo de herpes zóster, y que dura más de tres meses después de haber desaparecido las lesiones dérmicas. El cuadro agudo del herpes zóster se debe a la reactivación del virus varicela-zóster, que ha permanecido latente en un ganglio dorsal desde la primoinfección infantil que cursó clínicamente como una varicela. En esta reactivación, el virus se extiende central y periféricamente desde el ganglio dorsal, produciendo una intensa inflamación de la piel, los nervios periféricos, la raíz nerviosa y ocasionalmente la médula espinal. La gran mayoría de los pacientes sufren intenso dolor neuropático como reflejo del daño neuronal³ y mejoran en las primeras semanas. Sin embargo, por causas mal conocidas, un pequeño porcentaje de enfermos queda con dolor permanente que dura meses o años. Esta patología se presenta en el 40% de los pacientes con más de 50 años que sufre un cuadro de herpes zóster y en el 75% de los pacientes con más de 70 años. Estudios recientes han demostrado una reducción en la incidencia de NPH cuando se emplean de forma precoz medicaciones antivirales en la fase aguda⁴.

Estos pacientes manifiestan una clínica que se caracteriza por la presencia de cuatro tipos de dolor, algunos de ellos espontáneos y otros evocados. Entre los espontáneos se encuentran siempre: un dolor constante, profundo y quemante y un dolor intermitente, lancinante, intenso y paroxístico que recorre todo el área dolorosa en forma de sensación fulgurante dejando toda la zona hipersensible y dolorida durante minutos.

Los otros dos tipos de dolor son provocados por estimulación de la zona: el primero se trata de un dolor disestésico que se excita tras mínimos contactos táctiles (alodinia táctil) o tras contactos térmicos (alodinia térmica). La alodinia es la manifestación central. La presencia de alodinia dinámica a mínimos estímulos táctiles, como la maniobra de deslizamiento de un algodón, resulta positiva en el 65% de los pacientes con NPH. Con estímulos dinámicos más intensos la alodinia está presente en el 87% de los pacientes.

La neuropatía diabética dolorosa (NDD) forma parte de la familia de desórdenes del sistema nervioso causados por la diabetes. El 50% de los enfermos con diabetes sufren algún grado de neuropatía, pero no en todos los casos es sintomática. El índice más alto de neuropatía aparece en pacientes mayores de 40 años que han padecido la enfermedad durante más de 25 años; se han descrito otros factores de riesgo prevenibles tales como la glucemia mal controlada⁵, los altos niveles de colesterol LDL y triglicéridos, la presión arterial elevada, el exceso de peso y el tabaquismo^{6,7}.

El daño del nervio es debido a una combinación de factores⁸: a) factores metabólicos: glucosa alta en sangre, evolución larga de la diabetes, niveles bajos de insulina y niveles anormales de triglicéridos y colesterol LDL en sangre, b) factor vascular con afectación de vasa nervorum que condiciona la llegada de oxígeno y el correcto metabolismo de las neuronas; c) factores autoinmunes que causan la inflamación en nervios; d) factores hereditarios que aumentan susceptibilidad; y e) factores tóxicos, tales como fumar o consumo de alcohol.

Los tipos sintomáticos de NDD son: a) neuropatía periférica; b) neuropatía autonómica; c) neuropatía proximal; y d) neuropatía focal⁹.

La neuropatía periférica, es la forma más común de NDD y afecta a las partes acras de brazos y las piernas. Los pies y las piernas suelen estar afectados antes que las manos y los brazos. Los síntomas pueden incluir dolor y calambres agudos en los dedos y planta del pie, piernas, manos, brazos y los dedos de la mano, además de debilidad, entumecimiento y alodinia mecánica. Estos síntomas son a menudo peores en la noche. Otros síntomas acompañantes son: atrofias musculares en pies o manos, indigestión, náuseas y/o vómitos, diarrea o estreñimiento, vértigos o mareos e hipotensión postural, problemas urinarios, disfunción eréctil o sequedad vaginal. También pueden afectar a la inervación propioceptiva, que unida a la debilidad del músculo y la pérdida de reflejos, especialmente en el tobillo, llevan a cambios en la mecánica y estabilidad de la marcha. Pueden aparecer heridas en las áreas entumecidas del pie porque una presión dañina o la lesión puede pasar inadvertida. Si estas lesiones no se tratan precozmente, la infección puede afectar al hueso y llegar a la amputación.

2. Epilepsia

Es una alteración del cerebro caracterizada por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas (presencia transitoria de síntomas y/o signos debidos a una actividad anormal excesiva y sincrónica del cerebro)¹⁰ y por sus consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales. Requiere la aparición de, al menos, una crisis epiléptica.

Clasificación de las crisis epilépticas de ILAE (The International League Against Epilepsy)¹¹:

1. Crisis generalizadas: Se originan en algún punto de redes de descarga rápida bilateral. Las crisis generalizadas pueden ser asimétricas¹².
 - a. Crisis tónico-clónica (en cualquier combinación)
 - b. Ausencia: Típicas, atípicas o con características especiales (ausencia mioclónica, mioclonía palpebral)
 - c. Crisis mioclónicas
 - d. Crisis tónicas
 - e. Crisis clónicas
 - f. Crisis atónicas
2. Crisis focales: Tienen su origen en redes limitadas a un hemisferio. La localización puede ser más o menos amplia. Las crisis focales pueden iniciarse en estructuras subcorticales.
 - a. Crisis temporales
 - b. Crisis frontales
 - c. Crisis del córtex superior
3. Crisis de origen desconocido: Espasmos epilépticos. La ILAE hace hincapié en que, con los actuales conocimientos, no se puede tomar una decisión acerca de si se trata de crisis generalizadas o focales, por lo que deben incluirse en el grupo de crisis de origen desconocido¹².
4. Síndromes epilépticos. Agrupan a aquellos tipos de epilepsia que, teniendo formas de presentación y cursos clínicos similares, responden a etiologías diversas.

Fisiopatología de la epilepsia

Los potenciales de acción son los responsables de las señales eléctricas neuronales, estos se propagan a lo largo del axón produciendo transporte de señales dentro de la neurona y entre neuronas mediante impulsos químicos que se convierten en señales eléctricas. Los potenciales de acción viajan a través del axón y en la terminal presináptica producen entrada de Ca^{++} en la célula, desencadenando la liberación de neurotransmisores que se acoplarán a su receptor de membrana postsináptico produciendo ya sea potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) o potenciales postsinápticos inhibidores (PPSI). La suma de estos potenciales da lugar a la actividad eléctrica que se registra en el encefalograma. Los principales neurotransmisores excitadores del sistema nervioso central son glutamato (Glu) y aspartato (Asp), mientras que

el ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio. El glutamato, que se une a su receptor postsináptico NMDA, provoca la apertura de los canales de calcio y sodio a nivel de neurona postsináptica y la continuación del impulso nervioso y del potencial de acción. En algunos pacientes con epilepsia parece como si la activación de estos receptores fuera más rápida y durara más tiempo^{13,14}.

Por otra parte, el GABA se une a su receptor postsináptico, GABA-A, que inhibe la señal eléctrica abriendo los canales que dejan entrar el cloro e inhibiendo la señal eléctrica. Algunos pacientes epilépticos tienen afectaciones genéticas que hacen que tengan un receptor del GABA anómalo y no son capaces de inhibir la señal. Otros pueden tener una afectación de los canales iónicos por lesiones cerebrales o por tumores, infecciones y lesiones diversas^{13,14}.

3. TAG

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se caracteriza por una preocupación crónica y persistente. Esta preocupación es excesiva y difícil de controlar, multifocal (por ej., en relación con las finanzas, la familia, la salud y el futuro) y típicamente se acompaña de otros síntomas psicológicos y físicos inespecíficos.

El término TAG puede sugerir que los síntomas son totalmente inespecíficos y esto, puede conducir incorrectamente a hacer el diagnóstico de TAG a casi cualquier paciente ansioso. Sin embargo, la preocupación excesiva es el núcleo característico que definen al TAG¹⁵.

*Criterios para el diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada (DSM-5)*¹⁶.

Ansiedad y preocupación excesivas acerca de diversos acontecimientos ocurridos mayormente en al menos los últimos 6 meses.

1. La persona tiene dificultad para controlar la preocupación.
2. La ansiedad y la preocupación se asocian con al menos 3 de los siguientes 6 síntomas (en los niños solo se requiere 1 síntoma):
 - Inquietud o sensación de estar excitado o nervioso
 - Se fatiga fácilmente
 - Tiene dificultad para concentrarse
 - Irritabilidad
 - Tensión muscular
 - Trastornos del sueño
3. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos asociados causan malestar clínicamente significativo o deterioro en áreas importantes de la actividad.

4. La alteración no se debe a los efectos fisiológicos de una sustancia o a una condición médica.
5. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental.

El TAG es particularmente frecuente en atención primaria, donde está presente en el 7-8% de los pacientes. Sin embargo, raramente los pacientes informan de síntomas de preocupación presentándose principalmente con síntomas físicos tales como cefaleas o molestias gastrointestinales. En los niños, el TAG suele manifestarse como dolor abdominal recurrente y otros síntomas somáticos que pueden causar ausencia escolar.

Este trastorno se asocia a depresión, abuso de alcohol y drogas, problemas de salud físicos, o a todos estos factores.

Existen herramientas de detección breves validadas, como el GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder 7-Item Questionnaire), una escala que se utiliza para evaluar la gravedad de los síntomas y la respuesta al tratamiento.

En las dos últimas décadas se ha formulado teorías etiopatogénicas de la ansiedad basadas en investigaciones genéticas y de laboratorio. Se ha avanzado bastante en delinear posibles efectos ansiolíticos de los receptores gabaérgicos; es probable, sin embargo, que otros sistemas tales como el noradrenérgico y el serotoninérgico tengan también participación activa¹⁷.

4. Síndrome de Fibromialgia

En el año 1992 la fibromialgia fue reconocida por la OMS como una nueva entidad clínica, denominada "síndrome de fibromialgia", que fue incorporada a la clasificación internacional de enfermedades.

Los enfermos con fibromialgia sufren un trastorno que causa con dolor muscular y fatiga presentando dolor e hipersensibilidad en el todo el cuerpo¹⁸. Puede cursar con otros síntomas, tales como: dificultad para dormir, rigidez por la mañana, dolores de cabeza, periodos menstruales dolorosos, sensación de hormigueo o adormecimiento en las manos y los pies y falta de memoria o dificultad para concentrarse (a estos lapsos de memoria a veces se les llama "fibroneblina").

Además suelen tener otras afecciones como síndrome de fatiga crónica, endometriosis, enfermedad inflamatoria del intestino, cistitis intersticial, disfunción de la articulación temporomandibular y vulvodinia.

La base fisiopatológica de esta patología es la hiperactivación de los receptores de Nmetil-D-aspartato (NMDA) y la sustancia P en el asta dorsal de la médula espinal. El sinergismo que se produce entre la sustancia P y los receptores NMDA desempeña un papel fundamental en la perpetuación de la hiperalgesia secundaria de origen central. Junto a esto se han determinado algunos agentes desencadenantes como el estrés, las infecciones y determinados traumatismos.¹⁹

Aunque existen unos criterios diagnósticos reconocidos por la OMS, en base a los criterios descritos por el Colegio Americano de Reumatología, en la actualidad se utiliza como criterio diagnóstico de la enfermedad²⁰ si cumplen las siguientes condiciones:

- Índice de Dolor Generalizado (Widespread Pain Score – WPI) ≥ 7 e índice de Gravedad de Síntomas (Symptom Severity Score – SS Score) ≥ 5 ó WPI 3-6 y SS ≥ 9 .
- Los síntomas han estado presentes, en un nivel similar, durante los últimos tres meses.
- El enfermo no tiene otra patología que pueda explicar el dolor.

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es conocer la eficacia y seguridad de la pregabalina en sus diferentes usos e indicaciones: Epilepsia, dolor neuropático central o periférico asociado a neuropatía diabética y neuropatía postherpética, trastorno de ansiedad generalizado y síndrome de fibromialgia, teniendo en cuenta el efecto que produce y la aparición de efectos adversos.

METODOLOGÍA

Se trata de una revisión bibliográfica acerca de la pregabalina y su uso en las distintas indicaciones. Para ello hemos tomado como fuente de información numerosas artículos científicos y estudios clínicos extraídos de bases bibliográficas de internet, Pubmed, Medline y en la página de la biblioteca de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, centrándonos en aquellos que ofrezcan una información relevante acerca de la eficacia, mecanismo de acción, farmacocinética y seguridad del fármaco.

Gracias a estas fuentes he podido obtener información de la ficha técnica, eficacia y características de interés para la realización de este trabajo.

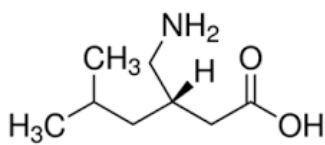
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Definición y mecanismo de acción:

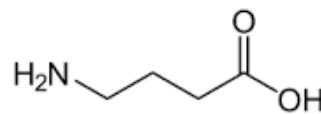
La pregabalina pertenece al grupo farmacoterapéutico de antiepilépticos.²³

Es un compuesto sintético análogo del neurotransmisor natural GABA (ácido gamma-aminobutírico), con efectos analgésicos, anticonvulsivantes y ansiolíticos.

Funcionalmente no tiene actividad biológica similar al GABA; no posee efectos sobre los receptores gabaérgicos, no interviene en receptación o degradación del GABA y no es convertida a GABA o a un agonista del mismo.²¹



PREGABALINA



GABA

La pregabalina atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, permitiendo alcanzar sus sitios de unión principales en el cerebro y la médula espinal.²¹

La pregabalina se une de forma selectiva y con elevada afinidad a la subunidad proteica auxiliar específica $\alpha 2-\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes presentes en la membrana neuronal. El resultado de esta unión conduce a un bloqueo de dicho canal iónico, con la consiguiente disminución de la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas presinápticas, por ello, aunque la membrana neuronal experimente un proceso de despolarización por un estímulo externo procedente de otras neuronas, no habrá incremento de las concentraciones intraneuronales de calcio.

La consecuencia es una reducción de la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato, la noradrenalina o la sustancia P. Es esta disminución en la estimulación de las redes neuronales y la modulación en los neurotransmisores las que otorgan a pregabalina la actividad analgésica principalmente, anticonvulsivante y ansiolítico.^{22,24}

Farmacocinética

La pregabalina tiene una farmacocinética lineal en el intervalo de las dosis terapéuticas, entre 75-600 mg/día. La biodisponibilidad oral es superior al 90% e independiente de la dosis.

La absorción oral es rápida, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1 hora. Tras la administración repetida, el estado estacionario se alcanza en las 24 a 48 horas.

La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la Cmax de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el Tmax de aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina.^{22,23}

La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas, no tiene metabolismo hepático y no ejerce inhibición ni inducción de enzimas por lo que no presenta interacciones farmacocinéticas importantes con otros fármacos.²¹

Se elimina principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado. Tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina procedía de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, metabolito principal de ésta, representó el 0,9% de la dosis.

La semivida de eliminación es de 6,3 horas. El aclaramiento plasmático y el aclaramiento renal de pregabalina son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina.^{22,23}

El análisis de la farmacocinética en poblaciones especiales no mostro diferencia significativa en insuficiencias hepáticas, pero en el caso de insuficiencia renal los pacientes podrían ver reducida su eliminación, por lo que seria necesario un reajuste de la dosis.

La pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis de pregabalina según su función renal.^{22,24}

Indicaciones

Las indicaciones de la Pregabalina incluidas en la ficha técnica son las siguientes:

- a) Epilepsia como tratamiento combinado con otros antiepilépticos en adultos con crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria.
- b) Tratamiento de ansiedad generalizada (TAG)
- c) Tratamiento del dolor neuropático central o periférico relacionado con la neuropatía diabética o neuralgia postherpética.

Como indicación fuera de ficha técnica es importante destacar su uso en el tratamiento de la fibromialgia.

Seguridad y reacciones adversas

Embarazo: Categoría C de la FDA. Solo se acepta su administración si no existen alternativas terapéuticas mas seguras, y los beneficios superan los posibles riesgos.

La pregabalina se excreta en leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.²²

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la pregabalina en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que se recomienda evitar su utilización.

Los ancianos son más sensibles a efectos adversos como somnolencia y mareos, cuyo impacto podría ser mayor que en pacientes jóvenes al aumentar los riesgos de caída y fracturas.^{19,20}

Los ancianos presentan una disminución fisiológica de la función renal, hay que tenerlo en cuenta, ya que puede ser preciso reducir la dosis porque la eliminación de pregabalina está estrechamente relacionada con la función renal.²⁴

La pregabalina puede potenciar los efectos sedativos de los depresores del sistema nervioso central como los barbitúricos, el etanol y los opioides. Además puede incrementar el aumento de peso y la aparición de edemas en pacientes tratados con hipoglucemiantes orales.²⁶

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos (29,1%) y somnolencia (22,6%). Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo.²³

Otras reacciones frecuentes (1-10%) fueron: sequedad de boca (9,1%), astenia, visión borrosa, edema periférico, alteraciones de la actividad mental, aumento del peso, estreñimiento, ataxia, falta de coordinación, euforia, confusión, aumento del apetito y diplopía.²⁵

Eficacia

Dolor neuropático

La eficacia clínica de la pregabalina en pacientes con dolor neuropático se evaluó en 12 ensayos aleatorizados y controlados con placebo, 6 de estos estudios son en neuropatía diabética, 5 en neuralgia postherpética y uno en ambas neuropatías.²⁵ Dos de los estudios no publicados se suspendieron prematuramente al detectarse una mayor incidencia de hemangiosarcoma en ratas.^{29,32}

Para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina en pacientes con neuralgia postherpética (NPH) se han publicado tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos

paralelos controlado con placebo. El dolor postherpético debía tener entre 3-6 meses de evolución y una intensidad de 40 mm en una escala visual analógica de 100 mm y ser mayor a 4 en una escala numérica de 10 puntos.

La medida de eficacia primaria fue la reducción del promedio de los puntajes diarios de dolor de los últimos 7 días medidos con la escala numérica (NSR) de dolor de 10 puntos. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron escalas adicionales de dolor, de interferencia del sueño, del estado de ánimo y de la calificación de la impresión global de cambio de los pacientes y del médico.

Dworkin RH y colaboradores^{29,31}, realizaron un estudio de 8 semanas de duración donde se incluyeron 173 pacientes a los que se administraron dosis de pregabalina de 300 mg/día o 600 mg/día, administrada en 3 dosis diarias.

Los pacientes medicados con pregabalina presentaron una reducción significativamente mayor del dolor que los pacientes tratados con placebo (3.60 frente a 5.29) desde el primer día completo de tratamiento. Se identificó también una mejoría significativa de los puntajes de dolor sensorial, afectivo y total de la escala de dolor de McGill y en los dominios de dolor del SF-36; y de los puntajes en las escalas de sueño.

Sabatowski R y colaboradores^{29,31}, realizaron un estudio con 238 pacientes con NPH, donde se comparó la eficacia y seguridad de pregabalina 150 mg/día, 300 mg/día y placebo durante 8 semanas.

La reducción del dolor en más del 50% se observó en el 28% de los pacientes con pregabalina 300 mg/día, en el 26% de los pacientes con pregabalina 150 mg y en el 10% de los pacientes con placebo. También se identificaron mejorías en escalas de disturbio de sueño. La mejoría global fue calificada como muy mejorada en 40% de los pacientes con la dosis más alta de pregabalina en comparación con el 14% de los pacientes con placebo pero no se observó una diferencia estadísticamente significativa con la dosis menor.

Van Seventer, Feister y Young³¹ evaluaron la eficacia y seguridad de la pregabalina administrada en dos tomas diarias mediante un estudio de 13 semanas de duración, en 370 pacientes con NPH tratados con pregabalina (150, 300 ó 600 mg/día) o placebo.

La pregabalina demostró un alivio significativo del dolor proporcional a la dosis comparado con el placebo. La interferencia del sueño mejoró con todas las dosis comparado con placebo. Los pacientes tratados con dosis de 150 y 600 mg presentaron una mejoría global significativamente superior al grupo placebo. La mayoría de los efectos adversos fueron leves

o moderados. Entre los pacientes tratados con pregabalina el 13.5% abandonó el tratamiento debido a efectos adversos como mareos, somnolencia o ataxia.

Para evaluar la eficacia y seguridad de la pregabalina en pacientes con Neuropatía diabética se realizaron 4 estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego de grupos paralelos controlados con placebo. Para poder participar en el estudio los pacientes debían tener diabetes tipo 1 ó 2 y una neuropatía dolorosa de 1-5 años de evolución. El dolor debía tener una intensidad igual o superior a 40 mm en una escala visual analógica de 100 mm y más de 4 puntos en una escala numérica de 10 puntos.

La medida de eficacia primaria fue la reducción del promedio de los puntajes diarios de dolor medidos con la escala numérica de dolor de 10 puntos. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron escalas adicionales de dolor, interferencia con el sueño, estado de ánimo, la encuesta de salud abreviada SF-36 y la calificación de la impresión global de cambio de los pacientes y del médico.

Rosenstock y colaboradores,^{29,31} realizaron un estudio de 8 semanas de duración, en el cual se incluyeron 146 pacientes, aleatorizados tratados con pregabalina 300 mg/día o placebo. La pregabalina fue administrada en 3 dosis diarias.

Los pacientes medicados con pregabalina presentaron una reducción significativamente mayor del dolor en la escala de 10 puntos, y similares mejorías se observaron en la subescala del dolor corporal de la SF- 36, y en la escala de dolor de McGill.

El 50% de los pacientes tratados con pregabalina frente al 14.5% de los pacientes tratados con placebo mejoraron en más de un 50% el puntaje de la escala de dolor.

Los pacientes tratados con pregabalina también mejoraron los valores de interferencia del sueño y la percepción global del estado de salud mostró mejoría significativa comparado con el grupo placebo.

Lesser y colaboradores^{29,31} realizaron un estudio de 5 semanas de duración en el que se incluyeron 338 pacientes tratados con pregabalina (75, 300 o 600 mg/día) repartidos en 3 dosis diarias o placebo.

La dosis de 75 mg no fue efectiva. Los pacientes medicados con pregabalina 300 y 600 mg/día presentaron una reducción significativamente mayor del dolor en la escala de 10 puntos, también mejoraron significativamente los valores de interferencia del sueño.

El 46% de los pacientes tratados con pregabalina 300 mg/día y el 48% de los pacientes con pregabalina 600 mg/día en comparación con el 18% de los pacientes tratados con placebo

mejoraron en más de un 50% el puntaje de la escala de dolor. Con la dosis más alta de pregabalina se observó que 27% de los pacientes mejoraron en un 70% comparado con 16% en el grupo de 300 mg y de 6% en los tratados con placebo.

Richter y colaboradores^{29,31}, realizaron un estudio de 6 semanas de duración. Se incluyeron 246 pacientes, tratados con pregabalina 150 y 600 mg/día dividida en 3 tomas diarias.

La dosis de 150 mg/día no fue efectiva. Los pacientes que recibieron 600 mg/día presentaron una reducción significativamente mayor del dolor en la escala de 10 puntos, mejoraron significativamente los valores de la escala de dolor de McGill, los de interferencia del sueño y en la impresión global de cambio evaluada por el paciente y por el médico.

El 39% de los pacientes tratados con pregabalina 600 mg/día y el 15% de los pacientes tratados con placebo mejoraron un 50% el puntaje de la escala de dolor.

Tolle y colaboradores^{29,31}, realizaron un estudio de 12 semanas de duración en el que incluyeron 395 pacientes. La dosis de 150 y 300 mg/día no fue efectiva. Los pacientes que recibieron 600 mg/día presentaron una reducción significativamente mayor del dolor en la escala de 10 puntos. Se observó una mejoría superior al 50% de la intensidad del dolor en 46% de los pacientes medicados con la dosis más alta de pregabalina frente al 30% de los pacientes tratados con placebo. Los pacientes tratados con pregabalina 600 mg/día mejoraron significativamente los valores de interferencia del sueño y los de la impresión global de cambio evaluada por el paciente y por el médico. Todas las dosis de pregabalina mejoraron significativamente la escala de calidad de vida EQ-5D.

Epilepsia

La eficacia y tolerabilidad de la pregabalina para el tratamiento de las epilepsias, fue investigada en tres estudios.³⁰ Estos estudios fueron multicéntricos, randomizados, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes epilépticos con crisis parciales refractarias, a pesar del tratamiento con 1 a 3 antiepilépticos. El número de pacientes incluidos fue 1.052 (758 en la rama de tratamiento y 294 en la rama placebo) y la duración 12 semanas. Los pacientes mantenían el tratamiento antiepiléptico que llevaban (se excluyeron los pacientes en tratamiento con gabapentina o vigabatrina) y se les añadía placebo o pregabalina (50, 150, 300 ó 600 mg/día).^{25,28}

La variable principal de eficacia fue la reducción en la frecuencia de crisis desde la línea de base hasta la finalización del tratamiento, se midió en un rango de - 100 hacia + 100, donde las reducciones de crisis se representaron en valores negativos. Un valor de 0 indicaba que no había cambios en la frecuencia de crisis desde la línea de base. Como medida de eficacia secundaria se evaluó la tasa de respondedores: una reducción del 50% o más de las crisis y pacientes libres de crisis.

El primer estudio³⁰ comparó un grupo de pacientes tratados con placebo, otro con 150 mg de pregabalina y el tercero con 600 mg de pregabalina, divididos en tres dosis diarias, siempre en terapia adjunta.

La tasa de respuesta media fue de 0,9 para el grupo de placebo, -11,5 con 150 mg de pregabalina y -31,4 con 600 mg diarios de pregabalina; estos valores se corresponden con reducciones en la frecuencia de crisis de -1,8, 20,6 y 47,8% respectivamente.

La reducción de 50% o más de las crisis fue significativamente superior en el grupo tratado con 600 mg (43,5%) que en el grupo placebo (6,2%).

En un segundo estudio³⁰ se comparó placebo, y dosis de 50 mg, 150 mg, 300 mg y 600 mg, divididos en dos tomas diarias.

La reducción de la frecuencia de crisis, comparada con la fase basal, fue del 7% en el grupo placebo, 12% en el grupo de 50 mg, 34% con 150 mg, 44% con 300 mg y 54% en el grupo de 600 mg. En las dosis comprendidas entre 150 mg y 600 mg, el estudio demostró una respuesta lineal entre la dosis y la eficacia clínica.

El tercer estudio³⁰ comparó un grupo de pacientes con placebo con otro grupo tratado con 600 mg/día de pregabalina dividida en dos tomas diarias y otro en tres tomas diarias.

Los resultados de eficacia fueron similares en los dos grupos que recibían tratamiento activo, con una tasa de respuesta de 49% para el grupo de tres tomas diarias y de 43% para el de dos tomas, comparado con 9% para el grupo placebo.

El porcentaje de reducción de crisis fue del 53% con 3 tomas diarias, 44,3% con dos tomas diarias, mientras que en el grupo placebo hubo un aumento del 1,2% en la frecuencia de crisis.

TAG

Se han llevado a cabo diversos estudios dirigidos a establecer la eficacia de la pregabalina en el TAG.²⁷

Pande y colaboradores realizaron un estudio aleatorio y doble ciego con 276 pacientes divididos en cuatro grupos donde recibieron respectivamente dosis fijas de 150 ó 600 mg de pregabalina, 6 mg diarios de lorazepam o placebo, durante cuatro semanas.

Los resultados de la medida de eficacia primaria, los cambios en la escala de ansiedad de Hamilton, mostraron que tanto las dos dosis de pregabalina como el lorazepam eran superiores al placebo.

Los síntomas de retiro se evaluaron mediante la PWC (*Physician withdrawal checklist change score*), ambos fármacos mostraron niveles más elevados que el placebo, pero sólo en el caso del lorazepam alcanzaron niveles significativos.

En otro estudio Feltner y colaboradores estudiaron 271 pacientes distribuidos en cuatro ramas: pregabalina 50 mg, 200 mg, lorazepam 2 mg o placebo tres veces al día. Tanto los 200 mg de pregabalina como el lorazepam fueron eficaces disminuyendo los síntomas de la ansiedad.

También estudiaron los efectos a largo plazo de la pregabalina; pacientes que en una fase inicial abierta de ocho semanas, tuvieron una respuesta favorable en tratamiento con 450 mg/día de pregabalina, son re-randomizados para entrar a una segunda fase doble ciego comparado con placebo de 24 semanas, al cabo de las cuales entraron en una tercera fase de discontinuación. Aquellos pacientes que mostraron respuesta positiva a la pregabalina en la fase abierta y fueron incorporados a la segunda fase, mostraron una tasa de recaída menor y más lenta que aquellos que fueron tratados con placebo.

Debido a que la mayoría de los eventos adversos ocurrieron durante la fase de tratamiento abierto, la incidencia de los mismos durante la fase de doble ciego fue baja. En la fase de discontinuación no hubo diferencias entre pregabalina y placebo en la aparición de síntomas de privación, lo que indica un muy bajo nivel de adictividad del fármaco.

Rickels y colaboradores evaluaron, en un estudio randomizado doble ciego, pregabalina en dosis de 300 mg/día, 450 mg/día ó 600 mg/día, comparando con alprazolam 1.5 mg/día o placebo. Los resultados fueron positivos para la pregabalina en las tres dosis estudiadas, con una respuesta que se evidencia a partir de la primera semana de tratamiento, frente al alprazolam, que no fue eficaz en la primera semana para reducir síntomas somáticos.

Los eventos adversos fueron moderados con reducción progresiva de su intensidad. Los síntomas de retiro no fueron significativos y, no hubo signos de rebote sintomático una vez finalizado el estudio entre los pacientes que tomaron pregabalina.

Pohl y colaboradores verificaron que no existían diferencias en la administración de pregabalina en un esquema de dos tomas diarias contra uno de tres tomas diarias, como haría pensar la farmacocinética del fármaco.

En otro estudio se comparó la venlafaxina 75 mg y la pregabalina en dosis de 400 y 600 mg diarios. Ambos fueron efectivos produciendo una mejoría sintomática, con un efecto más precoz por parte de la pregabalina.

Fibromialgia

El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la monoterapia con pregabalina en pacientes con fibromialgia en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Después de 1 semana de administración simple ciego de placebo, 750 pacientes fueron asignados aleatoriamente a pregabalina (300 mg/d, 450 mg/d, 600 mg/d) o placebo ³³.

La variable eficacia primaria fue la comparación de los puntajes de dolor medidos en una escala del 1 al 10, entre cada grupo de pregabalina y el grupo placebo. Si es positiva, los parámetros de eficacia primaria adicionales incluyeron la puntuación total de la Impresión Global del Paciente (PGIC) y el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ).

Los cambios en las puntuaciones de dolor en los pacientes tratados con pregabalina fueron significativamente mayores en comparación con el placebo. También fue mayor el número de pacientes que informaron de una mejoría en la PGIC para las tres dosis de pregabalina y mejoras significativas en la puntuación total de FIQ para los 450 mg y los 600 mg.

Para evaluar la eficacia de la monoterapia con pregabalina para la durabilidad del efecto sobre el dolor de fibromialgia se realizó un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado ³⁴. El ensayo incluyó un periodo de 6 semanas de tratamiento abierto con pregabalina seguido de un tratamiento doble ciego de 26 semanas con placebo o pregabalina. Para poder participar en el estudio los pacientes debían tener una puntuación de 40 mm o más en la escala analógica visual de dolor de 100 mm (VAS).

Durante las semanas 1-3 de tratamiento abierto, los pacientes recibieron dosis escalonadas de pregabalina para determinar sus dosificaciones óptimas.

En el tratamiento doble ciego se comparó a los pacientes tratados con placebo frente a los tratados con las dosis óptimas de pregabalina. El resultado primario fue el tiempo hasta la pérdida de la respuesta terapéutica (LTR), definida como una reducción menor al 30% en el dolor o el empeoramiento de la fibromialgia. El tiempo hasta LTR fue mayor para pregabalina

frente al placebo. Las estimaciones de Kaplan-Meier mostraron que la mitad del grupo placebo tenía LTR en el día 19, y la mitad del grupo de pregabalina todavía no había perdido la respuesta al final del ensayo. Por lo tanto en aquellos pacientes que responden a la pregabalina se demostró la durabilidad de efecto para aliviar el dolor de la fibromialgia.

CONCLUSIONES

La Pregabalina ha supuesto un gran avance terapéutico para el tratamiento del dolor neuropático. En los distintos estudios comparados con placebo se ha demostrado que la Pregabalina es eficaz en la disminución de los puntuajes del dolor tanto en neuropatía diabética como en neuralgia postherpética. Muchos lo consideran como tratamiento de primera elección para la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética ya que es un fármaco eficaz y seguro, presenta efectos adversos menos graves que las terapias tradicionales.

En pacientes con crisis epilépticas parciales, la pregabalina demostró ser eficaz como terapia adjunta en la reducción de la frecuencia de las crisis, esa reducción es superior con las dosis de pregabalina mas altas. Una de las ventajas de la pregabalina es la ausencia de interacciones con otros fármacos.

En el trastorno de ansiedad generalizado (TAG) la pregabalina aparece como una alternativa importante frente a fármacos como Lorazepam, Alprazolam y Venlafaxina. En diferentes estudios ha demostrado ser eficaz en la reducción de los síntomas de la ansiedad, con un efecto mas precoz y una tolerancia buena ya que presenta un bajo perfil de reacciones adversas.

Se ha demostrado que la pregabalina es eficaz en el tratamiento del Síndrome de fibromialgia, y se considera una buena opción terapéutica. Sin embargo todavía no es una indicación autorizada en Europa ya que se considera que no hay resultados relevantes en estudios a corto y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Escalada JR. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico Rev. Soc. Esp. Dolor vol.12 no.3 Madrid abr. 2005
2. Vol. XVIII, Issue 7 September 2010. Diagnosis and Classification of Neuropathic Pain. IASP (International Association of the Study of Pain)
3. Devor M. Pathophysiology of injured nerve. En: Melzack R, Wall PD, eds. Textbook of Pain. 3ª ed. Edimburgh: Churchill Livingstone, 1994. p. 79-100.
4. Vander Straten M, Carrasco D, Lee P, Tying SK. Reduction of postherpetic neuralgia in herpes zoster. J Cutan Med Surg 2001; 5: 409-16
5. Vincent AM, McLean LL, Backus C, Feldman EL. Short-term hyperglycemia produces oxidative damage and apoptosis in neurons. FASEB J 2005; 0: 425131-1111
6. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med 2005; 352: 341-50.
7. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S. Multicenter study of the incidence and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. Diabetes Care 1998; 21: 1071-5
8. Gonzalez Escalada J.R, Rodriguez M.J, Camba M.A, Portoles A., López R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. Ref. Soc. Ex. Dolor Vol 16 N° 8 Madrid Nov/Dic 2009
9. Boulton AJ, Malik RA. Diabetic neuropathy. Med Clin North Am 1998; 82: 909-29.
10. Murray B. Stein and Jitender Sareen. Generalized Anxiety Disorder. NEngl J. Med 2015;373:2059-68
11. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005; 46:470–472.
12. Berg AT, Berkovic SF, Brodie M, Bruchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010; 51: 676-85
13. Torres Zambrano M, Bustos Sánchez JL, Granados Llamas F. Fisiopatología del estatus epiléptico. Acta Neurol Colomb Vol. 27 No. 1 Marzo Suplemento (1:1) 2011
14. <http://www.albertosanagustin.com/2016/12/fisiopatologia-de-la-epilepsia.html>
15. Javier García-Campayo J, Caballero F, Pérez M, Vanessa López V. Factores relacionados con dolor en pacientes recién diagnosticados de Trastorno de Ansiedad Generalizada. Actas Esp Psiquiatr 2012;40 (4):177-86.

16. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Ed: American Psychiatric Association La edición vigente es la quinta, conocida como DSM-5, 18 d mayo del 2013.
17. Humberto Rotondo. Manual de Psiquiatría. 2ª Ed. 1998. ISBN 9972-46-044-4
18. NIAMS. Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculares y de la Piel.
19. Russell Rothenberg. M.D. Fisiopatología tratamiento de la fibromialgia. National Fibromyalgia Partnership. 2010; 18-1;1-10
20. Wolfe et al. Criterios diagnósticos de fibromialgia Wolfe et al., Arthritis Care Res 2010; 62:600-10
21. J.C. Vásquez Ríos. Pregabalina, como opción terapéutica en el tratamiento del dolor neuropático periférico y otras neuralgias. Luz y vida (Vol 1) 2010; 26-31
22. BOT PLUS. Pregabalina
23. Ficha técnica de Lyrica®. Laboratorios Pfizer
24. Monografía de la Pregabalina
25. Ficha de evaluación terapéutica. Pregabalina, un antiepiléptico estrechamente relacionado con la gabapentina
26. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: A novel Gamma-Aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. Clinical Therapeutics 29(1): 26-48, Ene 2007
27. Dr. Marcelo Cetkovich-Bakmas. Uso de la pregabalina en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG)
28. Comité de evaluación de nuevos medicamentos: Pregabalina. www.osanet.euskadi.net
29. Nora Izco García, Montserrat Vilanova Boltó. Servicio de farmacia. Hospital son Llätzer. Pregabalina en dolor neuropático. Agosto 2006
30. Dr. Alfredo Thomson. Pregabalina y epilepsias. Gavin Pregabalina: Monografía del producto.
31. Dr. Ricardo Reisin. Servicio de neurología del Hospital Británico. Fisiopatología del dolor neuropático. Pregabalina: droga de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático
32. José Francisco Horga de la Parte, Alejandro Horga Hernández, Guillermo Horga Hernández, Magdalena Hernández Sánchez. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático. Actualidad en Farmacología y Terapéutica 2007; 5: 167-73
33. Arnold LM, Rusell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP, Sharma U et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. J Pain 2008; 9:792-805
34. Cofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP, Martin SA, Haig GM, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief: A 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. J. Pain 2008; 136:419-31.