



Pregabalina en dolor neuropático.

■ Descripción del medicamento

Principio Activo:	Pregabalina
Nombre comercial (laboratorio):	Lyrica®(Pfizer)
Presentación:	Cápsulas de 25, 75, 150 y 300 mg.
Grupo terapéutico:	N03AX Otros antiepilépticos.
Condiciones de dispensación:	Receta Médica. Aportación reducida.
Fecha de autorización:	05/07/2004
Fecha de evaluación:	Mayo 2009



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente



No supone un avance terapéutico



Aporta en situaciones concretas



Modesta mejora terapéutica



Importante mejora terapéutica

Resumen

- Pregabalina es un principio activo indicado para el **tratamiento del dolor neuropático periférico y central, crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria y trastorno de ansiedad generalizada en adultos.**
- Para el tratamiento del dolor neuropático la **dosis mínima eficaz es de 150 mg/24h** que puede aumentarse **hasta un máximo de 600 mg/24h**, repartido en dos o tres tomas.
- Los estudios en dolor neuropático periférico han mostrado una **eficacia superior a placebo**, aunque no se han publicado estudios frente a otras alternativas farmacoterapéuticas disponibles. En el único estudio comparativo (no publicado) se mostró inferior a amitriptilina (pregabalina 600 mg/día frente a amitriptilina 75 mg/día).
- Los **efectos adversos más frecuentes son mareos y somnolencia**. Generalmente son dosis dependientes.
- Su **coste es superior a los tratamientos existentes** con amitriptilina y gabapentina (35 y 2 veces respectivamente).

Indicaciones aprobadas

Tratamiento del dolor neuropático periférico y central, crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria y trastorno de ansiedad generalizada en adultos.¹

Mecanismo acción

Pregabalina es un análogo del ácido γ -aminobutírico (GABA), relacionado estructuralmente con gabapentina. Se une a la subunidad auxiliar de los canales de calcio voltaje dependientes, reduciendo la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas y como consecuencia disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores.

Posología

El rango de dosis habitual oscila entre 150 a 600 mg/día administrados en 2 ó 3 tomas con o sin alimentos. La dosis inicial recomendada en dolor neuropático es de 150 mg/día. En función de la respuesta y la tolerancia, la dosis puede aumentarse a 300 mg/día (en 2 ó 3 tomas) tras un intervalo de 3-7 días. Si esta dosis no es suficiente, puede incrementarse hasta un máximo de 600 mg/día, tras un periodo de 7 días. La interrupción del tratamiento debe realizarse de forma gradual durante al menos una semana.

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral es del 90%. No se une a proteínas plasmáticas. El 90% de la dosis se excreta inalterada en orina. La semivida biológica es de 6,3 horas en pacientes con función renal normal.

Eficacia clínica

Se han publicado 8 ensayos clínicos controlados con placebo (5 en neuropatía diabética²⁻⁶ 2 en neuralgia postherpética^{7,8}, y uno incluyendo ambas neuropatías⁹). La variable principal de eficacia fue la reducción del dolor al final del estudio, medida según una escala numérica de 11 puntos, en base a las anotaciones que realiza el paciente en su diario. En 4 de estos ensayos se excluyeron los pacientes que no habían respondido a gabapentina (lo que podría seleccionar a pacientes que tienen más posibilidad de responder a pregabalina). En los 2 estudios de neuralgia postherpética (de 8 semanas) se observaron diferencias significativas respecto a placebo en la disminución de valores de la escala numérica entre -1,20 y -1,69 ($p < 0,0001$). También se observaron resultados favorables a pregabalina en el % de respondedores, definido como el % de pacientes en los que se redujo el dolor al menos un 50% de la puntuación de la escala analgésica. En los 5 ensayos en neuropatía diabética (de 5 a 12 semanas), las disminuciones promedio de dolor respecto a placebo fueron estadísticamente significativas con las dosis de 300 y 600 mg/día (-1,26 y -1,45; $p = 0,0001$, respectivamente) así como el % de respondedores.

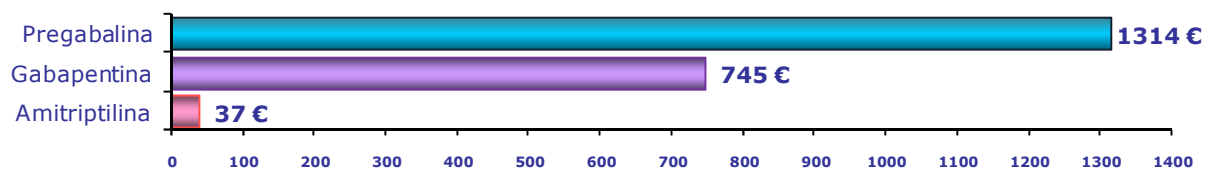
En el estudio cuyos datos aparecen en el informe de la EMEA¹⁰, donde se compararon 600 mg/d de pregabalina frente a 75 mg/d de amitriptilina y placebo, los resultados mostraron beneficios significativos sólo para amitriptilina en comparación con placebo, tanto en la reducción del dolor como en el % de respondedores sin existir diferencias al comparar pregabalina y placebo.

En un metanálisis¹¹ que incluye 11 ensayos clínicos, con una duración entre 5 y 13 semanas se comparan de forma indirecta duloxetina (DLX), pregabalina (PGB) y gabapentina (GBP) frente a placebo. Los tres fármacos fueron superiores a placebo en las variables de eficacia. Al comparar DLX con PGB, no hubo diferencias significativas en la reducción del dolor en 24 h, pero sí en la incidencia de mareo que favoreció a DLX. Al comparar DLX con GBP, no se produjeron diferencias significativas en ninguna variable.

Seguridad¹

No presenta **interacciones** farmacocinéticas clínicamente relevantes con fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol, aunque puede potenciar los efectos de etanol y lorazepam y parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona. Los **efectos adversos** más frecuentes son mareos (30%) y somnolencia (23%) seguidos de edema periférico, aumento de peso y sequedad de boca (1-10%). La limitada duración de los ensayos (5-12 semanas) no permite por el momento establecer su seguridad a largo plazo. Su empleo está **contraindicado** en hipersensibilidad a pregabalina o a alguno de los excipientes. Se recomienda **precaución** en: pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, ya que puede ser necesario un ajuste de la medicación hipoglucemiante, en ancianos, ya que puede incrementar las caídas y en pacientes que conduzcan o manejen maquinaria. No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado.

Coste Comparativo (Importe PVP+ IVA por paciente y año)



Fuente: GAIA. Sistema de información de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut. abril 2008

Lugar en terapéutica

Pregabalina ha demostrado su eficacia frente a placebo en dolor por **neuropatía diabética y en neuralgia postherpética**, no se dispone de estudios en el resto de neuropatías. Sólo en un ensayo¹⁰ se empleó amitriptilina como comparador resultando la eficacia de ésta superior y no se dispone de estudios comparativos directos con gabapentina (con la que está farmacológicamente relacionada) u otros tratamientos considerados de primera línea¹¹. En la mayoría de los estudios se excluyeron a los pacientes que no respondían a gabapentina, lo que podría favorecer la respuesta a pregabalina. Así pues, no estaría justificado el empleo de pregabalina en lugar de gabapentina ya que no ha demostrado tener mayor eficacia ni seguridad. Por todo ello y hasta el momento, se considera que pregabalina **no supone ningún avance terapéutico** en el tratamiento del dolor neuropático.

Bibliografía

1. Ficha técnica de pregabalina: Lyrica® (Pfizer). Julio 2004.
2. Rosenstock J, Tuchman M, La Moreaux L et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-638.
3. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-2110.
4. Ritcher RW, Portenoy R, Sharma U et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6:253-260.
5. Tölle T, Freyhagen R, Versavel M et al. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008; 12: 203-13.
6. Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L et al. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo controlled trial. *BMC Neurol* 2008; 8:33.
7. Dworkin RH, Corbin AE, Young Jr JP, Sharma U et al. Pregabalin for the treatment of post-herpetic neuralgia: a randomised, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60:1274-83.
8. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia results of a randomised, placebo controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
9. Freyhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-263
10. Pfizer Protocol No. 1008-040: A placebo controlled trial of pregabalin and amitriptyline for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. [article on line], 2007.
11. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009; 9:6.
12. Attal N, Cruccu G, Haanpää M et al. EFNS Guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurology* 2006; 13: 1153-1169.

Autor: Santos Navarro de Lara (Farmacéutico-FEA H.R.A Cas Serres. Ibiza).

Revisor: Margarita Prats Riera (Farmacéutica-FEA Hospital de Formentera), Nora Izko (Farmacéutica AP Sector Migjorn)