

GABAPENTINA Y PREGABALINA: ENTRE EL USO Y EL ABUSO

Sumario

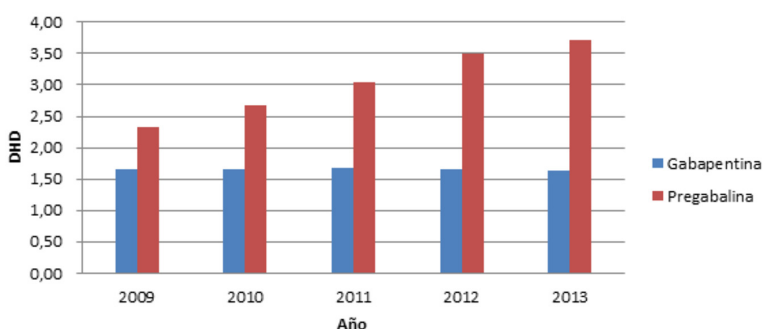
- INTRODUCCIÓN
- ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES AUTORIZADAS?
- USO EN INDICACIONES NO AUTORIZADAS (OFF-LABEL)
- SEGURIDAD
- CONCLUSIONES

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

indicaban que gabapentina era el fármaco con mayor uso *off-label*: el 83% de su uso fue en indicaciones no aprobadas y solo en un 20% de esos casos existía alguna evidencia que avalaba su utilización⁴.

Hace diez años, coincidiendo con el fin de la patente de Neurontin[®], el mismo laboratorio comercializó pregabalina (Lyrica[®]). Este fármaco es similar farmacológicamente a gabapentina, pero con un coste muy superior.

Gráfico 1. Consumo de gabapentina y pregabalina (en DHD) en la población mayor de 14 años de la CAPV (2009-2013)



Fuente: Servicio de Prestaciones Farmacéuticas y EUSTAT (Euskal Estatistika Erakundea- Instituto Vasco de Estadística).

INTRODUCCIÓN

Gabapentina y pregabalina son fármacos antiepilépticos con acciones farmacológicas similares. Son análogos estructurales del GABA, si bien su mecanismo de acción no es totalmente conocido. El primero en comercializarse fue gabapentina (Neurontin[®]), que se autorizó en EE.UU. para el tratamiento combinado de la epilepsia. Sin embargo, su uso fue extendiéndose a otras indicaciones promovidas por el laboratorio fabricante, como el tratamiento del dolor neuropático y nociceptivo, la profilaxis de la migraña o el trastorno bipolar, en las que podía generar mayores beneficios que en su indicación original como antiepiléptico, convirtiéndose así en un «*blockbuster*» o éxito de ventas^{1,2}. Para ello, se utilizaron métodos de promoción muy «eficaces», basados en la publicación selectiva de resultados favorables, lo cual pone en entredicho la validez de la evidencia en estos casos³. El laboratorio fue multado por promover ilegalmente la prescripción fuera de las indicaciones autorizadas (uso *off-label*), pero los cuantiosos beneficios obtenidos con las ventas compensaron con creces la sanción. Ya en el 2001, los datos de un estudio realizado en EE.UU.

Ahora, diez años más tarde, con la patente de Lyrica[®] a punto de caducar, nos preguntamos cuál ha sido el recorrido de estos dos fármacos en los últimos años. ¿Cuáles son sus indicaciones aprobadas? ¿En qué indicaciones se usan realmente? ¿Qué evidencia soporta dichos usos? ¿Ha aumentado su consumo? ¿Qué sabemos sobre su seguridad? En el boletín intentaremos dar respuesta a estas cuestiones.

Datos de consumo de ambos fármacos en la CAPV (2009-2013)

Si bien en los últimos años (2009-2013), el uso de gabapentina se ha estabilizado, el de pregabalina ha ido en aumento continuo, incrementándose su consumo, en aproximadamente un 60% en este periodo (ver gráfico 1). En 2013, el gasto en pregabalina en la CAPV

fue de 9,5 millones de euros, siendo el 5º principio activo de mayor gasto de prescripción por receta médica. En otros países europeos también se observa un incremento del consumo de ambos fármacos^{2,5}.

¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES AUTORIZADAS?⁶

Gabapentina y pregabalina están autorizadas en España para:

Indicaciones autorizadas	Gabapentina	Pregabalina
1. Tratamiento combinado de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria	Adultos y niños a partir de 6 años*	Adultos#
2. Tratamiento en monoterapia de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria	Adultos y adolescentes a partir de 12 años*	No indicada
3. Tratamiento del dolor neuropático en adultos	Periférico	Central y periférico
4. Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG)	No indicada	Adultos

* En EE.UU. está aprobado el uso de gabapentina como antiepiléptico en niños de entre 3 y 12 años. En Europa, en niños mayores de 6 años.

El uso de pregabalina en pediatría no está aprobado en ningún país.

Epilepsia⁷: se recomienda el uso de gabapentina como tratamiento adyuvante para las convulsiones focales refractarias si los tratamientos de primera línea son ineficaces o no se toleran. Si el tratamiento adyuvante es ineficaz o no se tolera, puede considerarse el uso de pregabalina entre otros medicamentos.

Dolor neuropático: las diferentes recomendaciones sobre el tratamiento del dolor neuropático periférico coinciden en señalar a los antidepresivos tricíclicos (principalmente amitriptilina), los antiepilépticos (gabapentina y pregabalina) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (principalmente duloxetina) como los tratamientos de primera elección, salvo para neuralgia del trigémino^{8,9}.

No hay ensayos clínicos adecuados que comparen directamente la eficacia y seguridad de pregabalina frente a gabapentina u otros fármacos utilizados en el dolor neuropático. Datos de comparaciones indirectas sugieren la no inferioridad de pregabalina con respecto a gabapentina¹⁰. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el ensayo clínico más largo realizado con pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático fue de sólo 13 semanas¹¹.

Trastorno de ansiedad generalizada (TAG): pregabalina también tiene la indicación aprobada en el TAG, pero la experiencia clínica es limitada y debería ser pautada tras la valoración del paciente por los equipos de Salud Mental¹².

USO EN INDICACIONES NO AUTORIZADAS (*off-label*)

Tanto gabapentina como pregabalina se utilizan para indicaciones fuera de ficha técnica.

MEDICAMENTOS FUERA DE INDICACIÓN DE FICHA TÉCNICA

Se considera uso *off-label*:

- uso en indicación distinta a la aprobada en ficha técnica.
- uso en indicación aprobada pero en distinto grupo de pacientes (edad, por ejemplo).
- uso en distintas condiciones (dosis, duración, vía de administración) a las aprobadas en ficha técnica.

.../...

Debido a que, en general, la relación beneficio/riesgo de las indicaciones no autorizadas no ha sido evaluada por las autoridades sanitarias correspondientes, el uso off-label de medicamentos puede poner en riesgo a los pacientes, resultar ineficaz e incrementar los costes¹³.

Sin embargo, en algunos casos el uso fuera de indicación de un fármaco está justificado (por ejemplo, cuando se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente).

Este uso está regulado por el RD 1015/2009 de uso de medicamentos en usos especiales¹⁴.

El médico responsable del tratamiento deberá:

- justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento.
- informar al paciente de los posibles beneficios y los potenciales riesgos, obteniendo su consentimiento.
- notificar las sospechas de reacciones adversas.
- respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.

Fibromialgia: en un metaanálisis se concluyó que gabapentina y pregabalina fueron eficaces en el alivio del dolor y el tratamiento del insomnio, aunque no tuvieron efecto en la depresión, la ansiedad ni en la fatiga asociadas a la fibromialgia¹⁵. Sin embargo, algunas guías recomiendan su utilización¹⁶.

En cuanto a pregabalina, tiene la indicación autorizada por la FDA en EE.UU., pero no en Europa. La EMA considera que no hay reducciones relevantes y consistentes del dolor en estudios a corto plazo y que tampoco se ha demostrado el mantenimiento del efecto de pregabalina a largo plazo¹⁷.

Dolor lumbar subagudo o crónico¹⁸: la evidencia de la eficacia del uso de antiepilépticos en el tratamiento sintomático del dolor lumbar subagudo o crónico se basa en pocos estudios con pequeño número de pacientes. En el caso de la radiculopatía crónica, los resultados de los ensayos con gabapentina y pregabalina muestran que el beneficio en el alivio del dolor es escaso o poco claro, y que podría ser contrarrestado por sus efectos adversos. En cuanto al dolor lumbar sin radiculopatía, gabapentina no mostró en un ensayo diferencias en el alivio del dolor o en la mejora de la capacidad funcional frente a placebo. Gabapentina podría ser útil como coadyuvante en el tratamiento del dolor de la estenosis de canal, basándose en los resultados de un estudio pequeño y abierto, aunque son necesarios más estudios para recomendar su uso en esta indicación.

Prevención del dolor postoperatorio: existe interés en incluir los medicamentos antiepilépticos (como gabapentina y pregabalina) como adyuvantes para el alivio del dolor postquirúrgico y reducir así las dosis de opioides y los efectos secundarios de estos. Los resultados de algunos estudios muestran que gabapentina, en dosis única preoperatoria y frente a placebo, es eficaz en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, aunque en una revisión realizada al respecto se consideró inferior a otros analgésicos habitualmente empleados¹⁹. Según otra revisión sistemática, el uso perioperatorio de gabapentina redujo el consumo de opioides y el dolor postoperatorio, aunque hacen falta más estudios para corroborar estos datos²⁰.

Profilaxis de migraña²¹: en una reciente revisión Cochrane, en la que se incluyen 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de gabapentina y uno de su profármaco (gabapentina enacarbil), los autores concluyen que ni gabapentina ni su profármaco son eficaces para la profilaxis de episodios de migraña en adultos. Además, no recomiendan el uso de gabapentina en la práctica clínica diaria debido a los frecuentes efectos adversos. No hay publicados ECA de pregabalina.

Síndrome de piernas inquietas: el profármaco de gabapentina (gabapentina enacarbil), comercializado en EE.UU. y Japón, tiene la indicación autorizada del tratamiento del síndrome de piernas inquietas.

En algunos estudios (que incluyen pocos pacientes) se ha observado una mejoría de los síntomas con gabapentina²².

Pregabalina podría constituir una alternativa a los agonistas dopaminérgicos en el síndrome de piernas inquietas²³. En un estudio doble ciego y de 52 semanas de duración, que incluyó a 719 participantes, pregabalina fue tan eficaz como pramipexol en la mejora de los síntomas. En cuanto a la seguridad, las dosis de pregabalina empleadas en el estudio (300 mg) produjeron efectos adversos (somnia y mareos) que fueron los principales motivos para abandonar el tratamiento. Hubo seis casos de ideación suicida con pregabalina, frente a 2 y 3 en los grupos de pramipexol de mayor y menor dosis respectivamente²⁴.

Temblor esencial²⁵: el tratamiento de elección es un betabloqueante, aunque en algunos estudios se ha observado que gabapentina puede ser eficaz. Su principal problema es el bajo índice de respuesta (mejora aproximadamente un tercio de los pacientes). Gabapentina podría utilizarse en el tratamiento del temblor esencial como alternativa, cuando los betabloqueantes o primidona estén contraindicados o no se toleren.

Sofocos: se ha estudiado el uso de gabapentina en el tratamiento de los sofocos en mujeres con menopausia natural o inducida. En un metaanálisis se observó eficacia (reducción de un 20-30% en la frecuencia y gravedad de los sofocos), aunque muchas mujeres abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas (mareos, somnolencia). La heterogeneidad de los estudios incluidos limita el valor de dichos resultados²⁶. En una revisión reciente se observó que gabapentina es segura y eficaz a corto plazo (12 semanas o menos) en el tratamiento de los sofocos en mujeres con menopausia natural y con sofocos de grado moderado-grave²⁷.

No hay suficiente evidencia^{28,29} que apoye su uso en: trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno bipolar, convulsiones de la deprivación alcohólica, síndrome regional complejo, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y esclerosis múltiple.

SEGURIDAD^{10,11,30}

El perfil de reacciones adversas de estos fármacos es similar y dosis-dependiente. Ambos medicamentos se eliminan mayoritariamente por la orina de forma inalterada. Es importante ajustar los tratamientos a la función renal de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los ECA con pregabalina son mareo y somnolencia. También se han descrito visión borrosa, fatiga, aumento de peso, sequedad de boca, dolor de cabeza, alteraciones del equilibrio y edema periférico.

Efectos cardiacos: en la experiencia postcomercialización se han descrito efectos adversos cardiacos (insuficiencia cardiaca y arritmias) con pregabalina y gabapentina. Pregabalina puede provocar o descompensar una insuficiencia cardiaca o arritmias; en pacientes de riesgo sería prudente evitar su prescripción, así como considerar su retirada en los tratados.

Efectos neuropsiquiátricos: los anticonvulsivantes, incluyendo gabapentina y pregabalina, producen un aumento de ideación o comportamiento suicida. Es aconsejable monitorizar a estos pacientes y vigilar la aparición o agudización de depresión, pensamientos suicidas, comportamientos auto-lesivos o cambios de humor o de comportamiento.

Efectos gastrointestinales: son consecuencia de una función gastrointestinal inhibida (obstrucción, íleo paratítico, estreñimiento especialmente frecuentes e intensos si el paciente toma también analgésicos opiáceos). En personas de edad avanzada y en mujeres hay que prestar atención a evitar el estreñimiento. Son frecuentes los vómitos, la sequedad de boca y la flatulencia.

Pregabalina y gabapentina pueden producir dependencia y motivar conductas de abuso, incluso en pacientes sin antecedentes de toxicomanía. En ocasiones son utilizadas solas, a dosis más altas que las recomendadas, para producir efectos sedantes y psicodélicos.

Es preciso revisar periódicamente la necesidad de estos fármacos para el tratamiento del dolor, sobre todo en pacientes que también toman analgésicos opioides. Se debe evitar la retirada brusca para evitar los síntomas de abstinencia (ansiedad, insomnio, dolor de cabeza, hiperhidrosis y diarrea). Reducir la dosis gradualmente durante al menos una semana o reducir un 25% de la dosis semanalmente³¹.

CONCLUSIONES

- Con frecuencia, el uso *off-label* se realiza sin suficiente justificación científica, supone un riesgo para el paciente y un coste para este y el sistema sanitario; aunque en otras ocasiones se trata de una indicación razonable, basada en pruebas y respaldada por las guías de práctica clínica.
- En la mayoría de indicaciones *off-label*, gabapentina y pregabalina no son los fármacos de elección. Se debería reservar su uso para cuando el tratamiento de primera línea esté contraindicado o sea ineficaz.
- El perfil de seguridad de estos fármacos es similar y dosis-dependiente, e incluye alteraciones neuropsiquiátricas, aumento de peso, edemas y alteraciones cardiacas.
- Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de tratamiento. La retirada debe ser gradual para evitar el síndrome de abstinencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lenzer J. Pfizer pleads guilty, but drug sales continue to soar. *BMJ*.2004;28(7450):1217.
2. Spence D. Bad medicine: gabapentin and pregabalin. *BMJ*. 2013;347:f6747.
3. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Eng J Med*. 2009;361:1963-71.
4. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166:1021-26.
5. Ernesto Barrera. Buscador Información Farmacoterapéutica. Enlace a páginas web que permiten consultar datos de utilización de medicamentos. Disponible en: <https://sites.google.com/site/informacion-farmacoterapeutica/utilizacion-de-medicamentos>
6. Fichas técnicas de Medicamentos. CIMA: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>
7. National Clinical Guideline Centre (2012, updated 2013). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG137/Guidance>
8. 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>
9. Neuropathic pain: pharmacological management. *NICE bites*. 2013;59.
10. Anónimo. Pregabalin (Lyrica) for neuropathic pain. *NPS RADAR*, April 2013.
11. Anónimo. Pregabalina: somnolencia, dependencia, arritmias, insuficiencia cardíaca. *Butlletí groc*. 2013;26(2):6-8.
12. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Guías de Práctica Clínica en el SNS; Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_430_Ansiedad_Lain_Entr_compl.pdf
13. Fukada C, Kohler JC, Boon H, Austin Z, Krahn M. Prescribing gabapentin off label: Perspectives from psychiatry, pain and neurology specialists. *Can Pharm J (Ott)*. 2012; 145(6):280-4.e1.
14. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
15. Häusner W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2009 Sep;145(1-2):69-81.
16. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*. 2013 May-Jun;18(3):119-26. Disponible en: http://www.canadianpainsociety.ca/pdf/Fibromyalgia_Guidelines_2012.pdf
17. Refusal assessment report for Lyrica. International non-proprietary name/Common name: (pregabalin) Procedure No. EMEA/H/C/000546/11/0024. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000546/WC500076177.pdf
18. Chou R. Subacute and chronic low back pain: Pharmacologic and noninterventional treatment. *UpToDate* 2014. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/subacute-and-chronic-low-back-pain-pharmacologic-and-noninterventional-treatment?source=search_result&search=subacute+or+chronic+low+back+pain&selectedTitle=2%7E150.
19. Straube S, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ, McQuay HJ. Single dose oral gabapentin for established acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD008183.
20. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg*. 2007;104:1545-56.
21. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 24; 6:CD010609.
22. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Neurology. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1573-9.
23. Garcia-Borreguero D, Kohonen R, Silber MH, Winkelmann JW, Earley CJ, Högl B, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*. 2013 Jul;14(7):675-84.
24. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13; 370(7):621-31.
25. García-Sabina A, Rabuñal Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp*. 2011;35(5): 264-277.
26. Toulis K A, Tzellos T, Kouvelas D, Goulis D G. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Therapeutics* 2009;31(2):221-235.
27. Hayes LP, Carroll DG, Kelley KW. Use of gabapentin for the management of natural or surgical menopausal hot flashes. *Ann Pharmacother*. 2011 Mar;45(3):388-94.
28. Mack A. Examination of the evidence for off-label use of gabapentin. *J Manag Care Pharm*. 2003;9(6):559-68.
29. Gabapentin. Pregabalin. Micromedex®. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
30. Anónimo. Gabapentine, prégabaline: abus et dépendences. *Rev Prescrire*. 2012; 32 (340)116-8.
31. Anónimo. No hay medicamentos "para toda la vida". *INFAC*. 2013;21(2):10-17. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/INFAC_Vol_21_N_2.pdf

Fecha de revisión bibliográfica: marzo-abril 2014

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Julia Barroso, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Ollaquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Osakidetza

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUDEusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X