

# Lunel

PREGABALINA

**Lunel 25**

PREGABALINA

30 cápsulas

**Lunel 75**

PREGABALINA

15 y 30 cápsulas

**Lunel 75**

PREGABALINA

**Practidosis**

PREGABALINA

30 comprimidos  
birranurados

**Lunel 150**

PREGABALINA

30 cápsulas

Combate el dolor y devuelve la calma



TRABAJO CIENTIFICO

# Información de Avanzada acerca de la Pregabalina en la Fibromialgia

La pregabalina, en dosis de 300 a 600 mg/día, es eficaz y segura para el tratamiento del dolor en pacientes con fibromialgia. La combinación de este fármaco con otros agentes puede ser beneficiosa. El perfil de tolerabilidad se encuentra bien definido, con los mareos y la somnolencia como efectos adversos más frecuentes.

## Introducción y objetivos

La fibromialgia (FM) es un trastorno crónico que afecta hasta al 10% de la población general de edad adulta. Actualmente, se considera a la FM como un estado de dolor centralizado debido al aumento del procesamiento central de los estímulos nociceptivos. Se postula que existe una "característica distintiva neurofisiológica" de la FM, que se observa en estudios de neuroimágenes, alteraciones de la conectividad y distintas anomalías en la neurotransmisión. Además, la FM puede asociarse con sintomatología neuropsiquiátrica, como insomnio, fatiga, ansiedad, depresión y alteraciones cognitivas, con impacto clínico negativo.

La heterogeneidad de los síntomas de la FM ha llevado a probar varias terapias farmacológicas, como la duloxetina, el milnaciprán y la pregabalina. Este último agente es un modulador de los canales de calcio mediante su región alfa-2-delta. Su acción en la neurona presináptica disminuye la liberación de glutamato. La pregabalina ha sido aprobada en Estados Unidos, Japón y otros 37 países para el tratamiento de la FM, tras la realización de protocolos de eficacia y seguridad que incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA). También, se llevaron adelante análisis *post hoc*, revisiones sistemáticas y metanálisis que evaluaron a la pregabalina, tanto sola como en combinación con otros fármacos, en este marco clínico.

El objetivo del presente artículo fue resumir detalladamente los ensayos clínicos, metanálisis y análisis *post hoc* que evaluaron a la pregabalina en la terapéutica de la FM.

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Cochrane con los términos "pregabalina" y "fibromialgia", limitada al idioma inglés, en marzo de 2017. Asimismo, se examinaron las referencias de los artículos identificados. Se incluyeron ECA, a doble

ciego y controlados, ya sea con placebo o con un comparador activo, sin importar los criterios de valoración ni el formato de evaluación. Se incluyeron los estudios de extensión abiertos de ECA debido a la riqueza de sus datos sobre seguridad y tolerabilidad a largo plazo. Además, se tomaron en cuenta estudios de combinación de pregabalina con otros agentes y análisis *post hoc*.

## Resultados

Se recopilaron un total de 312 resultados (284 de PubMed y 28 de Cochrane). Se describieron los resultados de cada tipo de estudio sobre el perfil clínico de la pregabalina.

### ECA, a doble ciego y controlados con placebo

Se hallaron 11 estudios de estas características, con participantes de casi todos los continentes. El criterio primario de valoración más utilizado fue la disminución en el puntaje de la *Numeric Rating Scale* (NRS), una escala que varía entre 0 (sin dolor) y 10 (peor dolor posible). Nueve de los 11 estudios utilizaron comprimidos de liberación inmediata.

### Promedios de puntajes de dolor

La pregabalina se asoció con mejorías en las medias de los puntajes de las escalas utilizadas en todos los estudios en adultos, con significación estadística. Las dosis de 300 a 450 mg/día presentaron cambios de entre -0.33 y -0.98 en la NRS, con magnitudes comparables entre adultos y adolescentes. En general, las mejorías ocurrieron en la primera semana de tratamiento, y se mantuvieron a lo largo de cada semana de seguimiento en todos los trabajos.

### Criterios secundarios de valoración

Estos criterios de valoración incluyeron el sueño, la tasa de respuesta en la escala *Patient Global Impression of Change* (PGIC), las tasas de mejoría del 30% y 50%, los valores del *Fibromialgia Impact Questionnaire* (FIQ), el índice *Multidimensional Assessment of Fatigue* (MAF) y las variantes de ansiedad y de depresión de la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS-A y HADS-D, respectivamente). En la calidad de sueño y la PGIC, las diferencias clínicas a favor de la pregabalina, en comparación con el placebo, fueron estadísticamente significativas.

### Polisomnografía

Un estudio evaluó mediante polisomnografía a pacientes con FM y alteraciones del sueño. Su criterio primario de valoración fue el tiempo hasta el despertar luego del comienzo del sueño, que mejoró 19.33 minutos en el grupo expuesto a pregabalina, en comparación con el grupo control, con significación estadística ( $p < 0.0001$ ). Asimismo, la terapéutica con pregabalina se asoció con mejorías en diversos criterios secundarios de valoración, como el tiempo total de sueño, la eficiencia del sueño, el número de despertares y el tiempo de vigilia durante la noche, la latencia de aparición de sueño persistente y la latencia de aparición de sueño de ondas lentas.

### Estudios aleatorizados de discontinuación

La búsqueda arrojó 2 ensayos de discontinuación. En este tipo de estudios, el criterio primario de valoración fue el tiempo hasta la pérdida de respuesta terapéutica (PRT). En uno de los trabajos, el tiempo hasta la PRT fue significativamente menor para el grupo control y significativamente mayor con dosis crecientes de pregabalina (300, 450 y 600 mg/día). Los numerosos criterios secundarios de valoración también mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de los individuos que continuaron recibiendo pregabalina. En el estudio restante también se observaron

diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta la PRT a favor del grupo que recibió pregabalina, así como tendencias favorables en los criterios secundarios de valoración.

## Neuroimágenes

Un estudio aleatorizado y controlado con placebo tuvo como objetivo evaluar la acción de la pregabalina en el tratamiento del dolor por FM. Para tal fin, utilizó 3 técnicas de imagenología. La pregabalina se asoció con reducción en los niveles de glutamato y glutamina en la ínsula posterior, por lo que disminuyó la conectividad entre esta región y la red neuronal por defecto. Además, las alteraciones iniciales en estos dos fenómenos predijeron la respuesta posterior a la pregabalina.

## Seguridad y tolerabilidad

Once ensayos clínicos informaron datos de seguridad y tolerabilidad. En ellos, la proporción de pacientes que manifestaron efectos adversos (EA) varió entre 77.3% y 91.8%, en comparación con 59.9% a 77.1% para el placebo. La frecuencia de EA serios fue similar para ambos grupos. En general, la aparición de EA fue dependiente de la dosis, excepto para la cefalea, que se presentó en frecuencias similares en pacientes que recibieron el agente y en individuos de los grupos control. Los EA más frecuentes fueron los mareos y la somnolencia. Dos estudios informaron la duración de los EA, que en ambos casos se relacionó con la dosis de pregabalina recibida. También se tuvieron en cuenta las extensiones abiertas de ensayos clínicos que comunicaron otros EA frecuentes, como nasofaringitis, constipación, fatiga, edema periférico y aumento de peso.

## Metanálisis

Se consideraron 13 metanálisis sobre el uso de pregabalina en la FM; once de estos trabajos fueron relevantes para la presente revisión. Todos ellos refrendaban lo descrito en los estudios individuales: todas las dosis de pregabalina (300, 450 y 600 mg/día), tanto en formato estricto como flexible, demostraron su superioridad para el tratamiento del dolor asociado con FM, en comparación con el placebo. Además, la pregabalina se relacionó con mejores respuestas en los criterios secundarios de valoración (PGIC, fatiga, depresión, ansiedad y FIQ), con diferencias estadísticamente significativas al analizar los datos en conjunto. Los datos de seguridad y tolerabilidad también fueron similares a los expuestos en los ensayos individuales.

## Estudios de combinación

Se identificaron 7 estudios en los que la pregabalina fue utilizada en combinación con otro fármaco para el tratamiento del dolor en pacientes con FM. Invariablemente, la adición de pregabalina se asoció con mejoría en los criterios primarios de valoración, ya sean referidos al dolor o a otros dominios sintomáticos.

## Análisis post hoc

Un análisis *post hoc* agrupó datos de 4 estudios para delimitar las proporciones de pacientes que alcanzaron alguna mejoría (> 0%), mejoría mínima (> 15%), mejoría moderada ( $\geq$  30%), mejoría sustancial ( $\geq$  50%) o mejoría extensiva ( $\geq$  70%) en la respuesta al dolor y en la calidad de sueño, con dosis de 300, 450 y 600 mg/día de pregabalina, en comparación con el placebo. En cuanto al dolor, la proporción de pacientes con mejoría sustancial o extensiva aumentó cada semana hasta la semana 6, para luego mantenerse estable hasta la semana 12, momento en el que finalizaba el seguimiento en los datos utilizados. En todos los niveles, la mejoría era mayor con pregabalina en comparación con el placebo. Se observó un fenómeno muy similar en la evaluación de la calidad de sueño. En otro análisis *post hoc*, con datos de 5 estudios, se comparó el cambio en la gravedad del dolor según la escala NRS. La administración de pregabalina, en dosis de 300 o 450 mg/día, se vinculó con mayores probabilidades de mejoría que el placebo (cifras estadísticamente significativas). Esto se extendió a la proporción de pacientes que cambiaban

favorablemente de categoría de dolor (por ejemplo, de grave a moderado).

## Discusión

La revisión de la bibliografía disponible resalta que la pregabalina, en dosis de 300 a 600 mg/día, es significativamente más eficaz que el placebo en aspectos como el dolor, la calidad del sueño y el funcionamiento de los pacientes con FM.

El perfil de seguridad de la pregabalina fue coincidente entre los ECA y sus ramas abiertas. Actualmente, se recomienda que la pregabalina se dosifique en 2 tomas diarias, sin embargo, uno de los estudios analizados exploró la posibilidad de administrar el fármaco en una única toma nocturna, con perfiles de eficacia similares y con mejor perfil de tolerabilidad y seguridad.

## Conclusión

La evidencia proveniente de diferentes ECA establece que la pregabalina, en dosis de 300 a 600 mg/día, es eficaz y segura para el tratamiento del dolor en pacientes con FM. La combinación de este fármaco con otros agentes puede ser beneficiosa. El perfil de tolerabilidad se encuentra bien definido, con los mareos y la somnolencia como EA más frecuentes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC), 2019  
www.siic.salud.com

Resumen científico elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo *An evidence-based review of pregabalin for the treatment of fibromyalgia*.

El artículo original, compuesto por 27 páginas, fue editado por Current Medical Research and Opinion 34(8):1397-1409, Ago 2018.

El texto de este trabajo ha sido seleccionado de la base de datos SIIC Data Bases por el laboratorio Química Montpellier S.A. El resumen fue elaborado objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. El contenido de esta publicación refleja las opiniones, las conclusiones o los hallazgos propios de los autores, los cuales no son necesariamente los de Química Montpellier S.A. ni de SIIC, por lo que Química Montpellier S.A. no asume ninguna responsabilidad derivada de estos.