

Colección

Trabajos Clave

Serie

Indicaciones Neurológicas y Psiquiátricas

Pregabalina

Beneficios de la Pregabalina en Pacientes con Diferentes Afecciones

Università "G. D'Annunzio", Chieti, Italia

Current Pharmaceutical Design

19(35):6367-6374, 2013



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Beneficios de la Pregabalina en Pacientes con Diferentes Afecciones

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
**The Potential of Pregabalin in Neurology, Psychiatry and Addiction:
A Qualitative Overview**

de
Martinotti G, Lupi M, Di Giannantonio M y colaboradores

integrantes de
Università "G. D'Annunzio", Chieti, Italia

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por
Current Pharmaceutical Design
19(35):6367-6374, 2013

La pregabalina es un análogo estructural del ácido gamma aminobutírico que actúa sobre la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio y modula la actividad de diferentes sistemas de neurotransmisión. Su administración brinda beneficios a los pacientes con diferentes enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Introducción y objetivos

La pregabalina es un análogo estructural del ácido gamma aminobutírico (GABA) con un perfil farmacológico similar al del gabapentín. No obstante, no actúa sobre los receptores GABA A y GABA B ni modifica la recaptación del neurotransmisor. Su mecanismo de acción se vincula con la afinidad por la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio dependientes de voltaje. La unión de la pregabalina con dicha proteína resulta en una disminución de la liberación de noradrenalina y glutamato a nivel cortical. En la actualidad, la pregabalina se encuentra aprobada para el tratamiento de los pacientes epilépticos, con neuropatía diabética, neuralgia posherpética o trastornos de ansiedad. Asimismo, en estudios más recientes se informó la utilidad de la pregabalina para el tratamiento de los sujetos con adicción al tabaco, las benzodiazepinas o el alcohol.

Luego de ser administrada por vía oral, la pregabalina alcanza el estado estacionario en 24 a 48 horas. El fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta y no se une a las proteínas plasmáticas. Su absorción es rápida, sin importar la presencia de alimentos ni la dosis administrada, y se asocia con una biodisponibilidad mayor o igual al 90%. El metabolismo hepático de la pregabalina es mínimo y su eliminación tiene lugar por excreción renal sin modificaciones y en forma proporcional a la depuración de creatinina. La dosis inicial recomendada de pregabalina es de 150 mg/día. Luego de 3 a 7 días, la dosis puede incrementarse hasta 300 mg/día. Se recomienda aumentar la dosis de este fármaco según las necesidades de cada paciente, hasta un máximo de 600 mg/día. La suspensión del tratamiento debe ser paulatina. Los efectos adversos más frecuentes del uso de pregabalina incluyen los mareos y la somnolencia; además, puede provocar aumento ponderal.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el empleo de pregabalina en pacientes con diferentes cuadros clínicos.

Métodos

Los autores realizaron una búsqueda de estudios en bases de datos, como Pubmed, sobre el uso de pregabalina en pacientes con diferentes cuadros clínicos. Dicha búsqueda resultó en la selección de 349 publicaciones, aunque en la presente investigación se evaluó la información correspondiente a los trabajos más representativos.

Resultados

Dolor neuropático

De acuerdo con lo observado en animales de experimentación, la administración de pregabalina resultó eficaz en presencia de alodinia e hiperalgesia asociadas con el dolor neuropático. La eficacia del fármaco tuvo lugar ante la administración de dosis 2 a 4 veces menores, en comparación con el gabapentín.

En pacientes con dolor provocado por la neuropatía diabética, la administración de 300 y 600 mg/día de pregabalina divididos en 3 tomas resultó eficaz para disminuir el dolor y mejorar la calidad del sueño, en comparación con lo observado ante la administración de placebo. También se informó la utilidad de la pregabalina para disminuir el dolor vinculado con la neuralgia posherpética. En este caso se verificó una mejora de la calidad del sueño y una frecuencia significativamente mayor de respuesta al tratamiento ante la administración de pregabalina. Los beneficios del tratamiento fueron estadísticamente significativos desde la primera semana y se mantuvieron durante las 12 semanas de estudio.

Otros autores informaron la superioridad de la pregabalina con respecto a la amitriptilina para el tratamiento de los pacientes con neuralgia posherpética. En cambio, no se hallaron diferencias entre ambas terapias en sujetos con dolor neuropático, aunque la incidencia de eventos adversos fue superior ante la administración de amitriptilina.

Fibromialgia

La fibromialgia es una enfermedad más frecuente en mujeres que en hombres, cuya causa aún no fue definida con precisión, que se caracteriza por la presencia de síntomas inespecíficos como el dolor, la fatiga y el sueño no reparador. También pueden observarse síntomas de ansiedad, depresión, cefaleas y trastornos gastrointestinales. El tratamiento con pregabalina resultó más eficaz que el placebo para disminuir el dolor en pacientes con fibromialgia. Dicho hallazgo sólo tuvo lugar ante la administración de 450 mg/día. No obstante, en otra investigación se observaron beneficios ante el uso de pregabalina en dosis de 300, 450 y 600 mg/día, en comparación con la administración de placebo, en términos de disminución del dolor. No se hallaron diferencias entre la pregabalina y el placebo en la evaluación del nivel de fatiga y la aplicación del *Fibromyalgia Impact Questionnaire*. La evaluación de la acción de la pregabalina mediante la *Medical Outcomes Study Sleep Scale* y un registro diario indicó que del 40% al 80% del beneficio de la droga sobre el sueño se debe a un efecto directo, en tanto que el efecto restante es indirecto y se vincula con la acción analgésica.

Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica observada en el 0.5% al 1% de la población. Los pacientes con epilepsia sufren crisis recurrentes y no provocadas. Dada la ausencia de tratamientos curativos para los individuos con epilepsia, el objetivo terapéutico es prevenir las crisis con la administración de fármacos antiepilépticos. De hecho, aproximadamente dos tercios de los pacientes que reciben un tratamiento adecuado con drogas antiepilépticas logran la ausencia de crisis. En el resto de los casos, la administración de este tipo de fármacos debe ser crónica.

La pregabalina es un agente antiepiléptico aprobado para el tratamiento complementario de los sujetos con epilepsia parcial refractaria, en dosis de 150 a 600 mg/día. En cuanto a la eficacia de la pregabalina en individuos con epilepsia generalizada, la información disponible no es concluyente. Se recomienda iniciar el tratamiento con tres tomas diarias de 50 o 75 mg de pregabalina, según la edad de los pacientes. La dosis podrá aumentarse a razón de 100 a 150 mg por semana hasta alcanzar un máximo de dos tomas diarias de 300 mg. No obstante, las personas con un riesgo elevado de efectos adversos psiquiátricos y conductuales deberán recibir una dosis inicial de 50 mg antes de acostarse. Luego, la dosis se aumentará hasta lograr el control de las crisis, sin superar los 600 mg/día.

Los trastornos del sueño son frecuentes en pacientes epilépticos y pueden empeorar las crisis. Hasta el momento no se comprende con precisión la relación entre la epilepsia y los trastornos del sueño. Entre los hallazgos obtenidos mediante estudios polisomnográficos en sujetos con epilepsia se incluyen la fragmentación del sueño, la disminución de su eficiencia y el aumento de la cantidad de despertares nocturnos. Según lo observado en animales de experimentación, la administración de 300 mg/día de pregabalina aumenta el sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movements*) y disminuye el sueño no REM (NREM). Finalmente, en estudios clínicos

se informó una mejora de la calidad del sueño ante la administración de pregabalina.

Ansiedad

La unión de la pregabalina a la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio disminuye la excitabilidad neuronal en el sistema nervioso central. Este mecanismo de acción se asocia con un beneficio en presencia de epilepsia y trastornos de ansiedad, incluido el trastorno de ansiedad generalizada, el de ansiedad social y el de pánico. Es sabido que el tratamiento con benzodiazepinas se vincula con efectos secundarios, como la disfunción cognitiva, la sedación, la dependencia y los síntomas de rebote ante la interrupción del uso de los fármacos. Dichos efectos se relacionan con la acción sintomática de las benzodiazepinas.

La administración de diferentes dosis de pregabalina resultó eficaz en presencia de síntomas físicos y somáticos asociados con el trastorno de ansiedad generalizada. El control de los síntomas somáticos brindado por la pregabalina es similar en comparación con el efecto de las benzodiazepinas. Según los resultados de un estudio llevado a cabo en 2003, la administración de 600 mg/día de pregabalina es más eficaz en comparación con el tratamiento con 150 mg/día de la droga o con el uso de placebo. La pregabalina resultó más beneficiosa que las benzodiazepinas y la venlafaxina en términos de tolerabilidad. De hecho, en la actualidad se considera que la pregabalina es mejor tolerada que la venlafaxina, el alprazolam y el lorazepam y que la administración de pregabalina se asocia con un riesgo menor de tolerancia y dependencia, en comparación con el uso de benzodiazepinas.

La acción de la pregabalina en casos de trastorno de ansiedad generalizada fue rápida y se observó desde la primera semana de tratamiento. Una ventaja adicional de la pregabalina es su efecto positivo sobre los síntomas depresivos subclínicos. La administración de dosis de pregabalina de 200, 400 o 450 mg/día divididos en 2 o 3 tomas diarias no difirió en términos de eficacia o tolerabilidad, en comparación con el uso de una sola toma diaria. Finalmente, en un estudio realizado en pacientes con trastorno de ansiedad social se informó la disminución significativa del puntaje de la *Liebowitz Social Anxiety Scale* luego de 11 semanas de tratamiento con una dosis de 600 mg/día de pregabalina, en tanto que el empleo de 150 mg/día no tuvo un efecto terapéutico significativo.

Alcoholismo

La pregabalina puede ser efectiva para el tratamiento de los pacientes con alcoholismo que logran la desintoxicación y presentan una recaída o sufren síntomas de abstinencia. El alcoholismo crónico se asocia con cambios adaptativos de los receptores gabaérgicos y glutamatérgicos y de la actividad noradrenérgica y dopaminérgica a nivel del sistema nervioso central. Según la información disponible, en dichos casos existe una inhibición de la neurotransmisión gabaérgica que favorece la intoxicación, la tolerancia y la abstinencia. A su vez, la neurotransmisión excitatoria glutamatérgica aumenta y genera hiperexcitabilidad del sistema nervioso central.

En un estudio publicado en 2008 los autores informaron que la administración de 50 a 450 mg/día de prega-

Tabla 1. Actividad ansiolítica de la pregabalina.

Estudio	Pacientes	Evaluación efectuada	Tratamiento	Resultados
Pande y col., 2003	Un total de 276 pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir al menos una dosis de la medicación asignada	Tratamiento de los pacientes con TAG	Pregabalina 150 o 600 mg/día Lorazepam 6 mg/día Placebo	La pregabalina resultó eficaz, de acción rápida y segura para el tratamiento de los pacientes con TAG.
Feltner y col., 2003	Se evaluaron 271 pacientes tratados con pregabalina 50 mg TID (n = 70), 200 mg TID (n = 66), placebo (n = 67) o lorazepam 2 mg TID (n = 68)	Eficacia y seguridad de la pregabalina para el tratamiento de los pacientes con TAG	Pregabalina 50 mg/día TID Pregabalina 200 mg/día TID Lorazepam 2 mg/día TID Placebo	La pregabalina resultó eficaz y segura para el tratamiento a corto plazo de los pacientes con TAG
Pohl y col., 2005	Los pacientes recibieron 6 semanas de tratamiento a doble ciego con pregabalina 200 mg/día (BID; n = 78), 400 mg/día (BID; n = 89) o 450 mg/día (TID; n = 88), o placebo (n = 86).	Eficacia ansiolítica de la pregabalina.	Pregabalina 200, 400 o 450 mg/día Placebo	La pregabalina es un fármaco eficaz para el tratamiento de los pacientes con TAG
Pande y col., 2004	135 pacientes recibieron 10 semanas de tratamiento a doble ciego con pregabalina 150 mg/día, pregabalina 600 mg/día o placebo.	Seguridad y eficacia de la pregabalina en pacientes con trastorno de ansiedad social	Pregabalina 150 o 600 mg/día Placebo	La administración de 600 mg/día de pregabalina fue eficaz y bien tolerada para el tratamiento de los pacientes con trastorno de ansiedad social

TID, 3 tomas diarias; BID, 2 tomas diarias; TAG, trastorno de ansiedad generalizada.

balina puede ser efectiva para prevenir las recaídas en pacientes con alcoholismo moderado a grave. Además, la droga resultó bien tolerada a largo plazo y favoreció la abstinencia en mayor medida en comparación con la naltrexona, agente aprobado para tratar a los pacientes con dependencia de alcohol. Debe tenerse en cuenta que además de los efectos mencionados, la pregabalina mejora la comorbilidad entre el alcoholismo y los trastornos de ansiedad.

La abstinencia de alcohol tiene lugar ante la disminución o la interrupción abrupta del consumo de alcohol en pacientes con dependencia y genera síntomas que pueden resultar peligrosos. Este cuadro se asocia con hiperactivación y disfunción del sistema nervioso central y puede tener meses de duración. En estudios recientes se informó que la administración de agonistas gabaérgicos disminuye la hiperexcitabilidad del sistema nervioso central y las convulsiones inducidas por la abstinencia de etanol. El tratamiento ideal de los pacientes requiere el empleo de una droga con un inicio de acción rápido, una duración de acción prolongada, pocos efectos adversos y un perfil de seguridad favorable. Además, la droga a administrar no debería metabolizarse principalmente en el hígado ni tener potencial de abuso. Si bien hasta el momento las benzodiazepinas fueron las drogas de primera línea para el tratamiento de los pacientes con abstinencia de alcohol, su empleo conlleva un riesgo de abuso y dependencia y genera efectos adversos considerables. Los resultados obtenidos en un estudio permiten sugerir que el tratamiento con pregabalina es más eficaz en comparación con la administración de lorazepam en pacientes con síndrome de abstinencia de alcohol. Dicho hallazgo fue corroborado por otros autores. De todos modos, es necesario contar con más estudios para confirmar la utilidad de la pregabalina para el tratamiento de los pacientes con abuso y dependencia de sustancias.

Dependencia de benzodiazepinas

El empleo de pregabalina es cada vez más frecuente. Entre sus indicaciones se sugirió la dependencia de benzodiazepinas, un cuadro crónico asociado con síntomas físicos y psíquicos que resulta del tratamiento crónico con dosis elevadas de benzodiazepinas. En estos casos, la monoterapia con pregabalina resultaría eficaz. Según lo hallado en diferentes estudios sobre la dependencia de benzodiazepinas, la administración de pregabalina permite interrumpir el uso de benzodiazepinas en un lapso de 3 a 14 semanas. Dicha suspensión se acompaña por una disminución del nivel de ansiedad y depresión y por una mejora del funcionamiento cognitivo. Además, no se observaron efectos adversos graves ante el empleo de pregabalina y su perfil farmacocinético fue beneficioso para lograr un tratamiento seguro y eficaz. Éstos y otros hallazgos permiten indicar que la pregabalina es un fármaco eficaz en pacientes con dependencia de benzodiazepinas, aunque se recomienda realizar estudios adicionales que permitan corroborar los resultados obtenidos hasta el momento.

Potencial de uso indebido y abuso de pregabalina

El uso indebido y el abuso de pregabalina son problemas potenciales asociados con su administración, especialmente en pacientes con antecedente de consumo de sustancias. La venta ilegal de pregabalina es frecuente y se vincula con el empleo de dosis superiores a las recomendadas en el ámbito médico y con vías de consumo alternativas a la oral como la rectal y la intranasal. Los síntomas observados ante el abuso de pregabalina pueden incluir la agitación y los pensamientos anormales. Hasta el momento no se cuenta con antídotos para administrar ante la sobredosis de pregabalina, en tanto que su interrupción abrupta puede generar insomnio, náuseas, cefaleas o diarrea, síntomas que indican la dependencia al fármaco. Lo antedicho pone de manifiesto la importancia de considerar la sobredosis de pregabalina en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias.

Conclusión

La pregabalina es una droga eficaz para el tratamiento de los pacientes con diferentes enfermedades como la epilepsia, el dolor generado por la neuropatía diabética o la neuralgia posherpética y los trastornos de ansiedad. Además, existe información que permite sugerir la utilidad de este fármaco en pacientes con abuso o dependencia de alcohol y benzodiazepinas. Su empleo es sencillo, se asocia con una farmacocinética lineal y no genera interacciones con otras drogas. Estas características favorecen el uso cada vez más frecuente de la pregabalina. No obstante, existe un potencial de abuso de pregabalina que debe ser tenido en cuenta por los profesionales a la hora de administrarla, especialmente si los pacientes tienen un riesgo elevado de uso indebido de sustancias. Es necesario contar con estudios adicio-

nales sobre el efecto de la pregabalina en pacientes con diferentes enfermedades.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resic.php/142857