



Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 11 • Vol. 11, Nº 1

Marzo 2021



Eficacia y Seguridad de la Pregabalina en la Fibromialgia

Current Medical Research and Opinion 34(8):1397-1409, Ago 2018. Pág. 3

Pregabalina en el Dolor Neuropático Secundario a la Lesión de la Médula Espinal

Clinical Journal of Pain 35(3):272-278, Mar 2019. Pág. 6

Resultados del Uso de la Pregabalina como Terapia Adyuvante para la Epilepsia Focal Resistente

Cochrane Database of Systematic Reviews 7(7):1-82, Jul 2019. Pág. 9

Acción Analgésica de la Pregabalina en el Dolor Neuropático

PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation 11(12):1360-1363, Dic 2019. Pág. 13

Tratamiento de la Neuropatía Diabética Dolorosa

Diabetes Therapy 10(1):35-56, Feb 2019. Pág. 16

Fuente: Current Medical Research and Opinion 34(8):1397-1409, Ago 2018

Autores: Arnold L, Choy E, Knapp L y colaboradores

Institución: University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, EE.UU.; Cardiff University School of Medicine, Cardiff, Reino Unido y otros centros participantes

Título: An Evidence-Based Review of Pregabalin for the Treatment of Fibromyalgia

Eficacia y Seguridad de la Pregabalina en la Fibromialgia

La pregabalina produce mejoras significativas y clínicamente relevantes en el dolor, la calidad del sueño y el estado del paciente con fibromialgia. El perfil de seguridad y tolerabilidad de este fármaco es uniforme, y ha sido respaldado por diferentes estudios y metanálisis.

Introducción

La fibromialgia (FM) es un trastorno de dolor crónico que afecta entre el 1% y 10% de la población general adulta, y aumenta el procesamiento central de los estímulos dolorosos. Los estudios de diagnóstico por imágenes demostraron cambios en los sistemas de procesamiento del dolor asociados con la FM, tales como patrones de activación cerebral relacionados con el aumento del dolor, alteraciones de la conectividad funcional y en los sistemas de neurotransmisores aberrantes, como la neurotransmisión glutamatérgica. Al respecto, la neurotransmisión glutamatérgica anormal se implicó en la fisiopatología de la FM y se informó el aumento de los niveles de glutamato en regiones cerebrales específicas asociadas con el dolor crónico, especialmente la ínsula. Además del dolor crónico, la FM puede vincularse con sintomatología neuropsiquiátrica, como insomnio, fatiga, ansiedad, depresión y alteraciones cognitivas, con impacto negativo en la funcionalidad del paciente. La heterogeneidad clínica de la FM llevó a la utilización de múltiples opciones terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas. Sin embargo, generalmente los tratamientos solo logran mejorar los síntomas en lugar de eliminarlos.

La pregabalina es un ligando de la subunidad alfa2-delta de los canales de calcio, pero su mecanismo de acción en la FM no se dilucidó completamente. El objetivo terapéutico de este agente es la neurotransmisión glutamatérgica anormal. La unión de la pregabalina a la subunidad alfa2-delta reduce la entrada de calcio en el terminal presi-

náptico, lo que impide la liberación de glutamato. La pregabalina está aprobada para el tratamiento farmacológico de la FM en los EE.UU., Japón y otros 37 países, mientras que el milnacipran y la duloxetina también están aprobados en los EE.UU. Las normas nacionales e internacionales recomendaron la pregabalina para el tratamiento de la FM, y su aprobación se basó en un programa de ensayos clínicos que demostró su eficacia y seguridad en múltiples estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo.

El objetivo de este artículo fue aportar un resumen exhaustivo y basado en la evidencia de los ensayos clínicos, tales como estudios combinados, metanálisis y análisis *post hoc*, que evaluaron la eficacia y seguridad de la pregabalina para el tratamiento de la FM.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y *Cochrane Library* el 2 de marzo de 2017, de los artículos publicados en inglés. También, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos de interés.

Se incluyeron los estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo o con un comparador, metanálisis, estudios combinados y análisis *post hoc* de los datos clínicos sobre pregabalina. Los trabajos identificados incluyeron tanto las formulaciones de pregabalina de liberación inmediata como las de liberación controlada. Se incluyeron todos los estudios controlados aleatorizados identificados, independientemente del tipo de criterio principal de valoración o evaluación. Se incluyeron los

estudios de extensión de tipo abierto de los ensayos controlados aleatorizados, dado que aportaron información sobre la seguridad a largo plazo. También, se tomaron en cuenta las investigaciones que combinaron pregabalina con otros tratamientos, aleatorizados o no. Los análisis *post hoc* se incorporaron si los autores consideraron que agregaban información importante al perfil clínico de la pregabalina. Los datos se revisaron para proporcionar un resumen clínico, basado en la evidencia, de la eficacia y seguridad de la pregabalina.

Resultados

Se identificaron 11 estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, de los cuales 6 fueron de grupos paralelos, 3 cruzados de 2 vías y 2 aleatorizados de discontinuación. Hubo un ensayo de neuroimágenes. También, se identificaron 5 estudios de extensión de tipo abierto.

Las pruebas de la eficacia se demostraron en los trabajos que encontraron mejorías significativas y clínicamente relevantes en el dolor, la calidad del sueño y el estado general del paciente.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, la pregabalina demostró, de manera uniforme, mejorías significativas con respecto al placebo en el dolor, el sueño y la funcionalidad del paciente, en dosis de 300 a 600 mg/día. Estos hallazgos fueron avalados por múltiples grupos de metanálisis.

Los estudios combinados mostraron que la pregabalina fue eficaz cuando se utilizó combinada con otras farmacoterapias (7 estudios). Los análisis *post hoc* demostraron que las mejorías en los síntomas de FM se observaron rápidamente, 1 o 2 días después de comenzar el tratamiento con pregabalina. Este agente también mejoró otros aspectos del sueño, además de la calidad, y los efectos analgésicos se observaron independientemente de una amplia variedad de características demográficas y clínicas del paciente al inicio del estudio. Estas investigaciones también demostraron que la pregabalina tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad bien establecido, con tasas de interrupciones debidas a eventos adversos e incidencias de eventos adversos que aumentan de forma dependiente de la dosis. El perfil de seguridad y tolerabilidad de la pregabalina fue congruente en todos los estudios identificados, incluso en los llevados a cabo en los adolescentes. Los efectos ad-

versos más comunes fueron los mareos y la somnolencia, independientemente de la dosis de pregabalina, y los abandonos debidos a los efectos adversos fueron más frecuentes con pregabalina con respecto a placebo. Algunos de los efectos adversos más frecuentes (mareos, somnolencia, aumento de peso y estreñimiento) pueden aparecer en las primeras 4 semanas después de comenzado el tratamiento y pueden persistir por semanas o, incluso, más tiempo.

La mayoría de los ensayos clínicos fueron en adultos, aunque hubo uno en adolescentes de hasta 17 años. En comparación con los estudios realizados en los adultos, la pregabalina no mejoró significativamente los puntajes de dolor, en comparación con placebo, en los adolescentes, aunque la magnitud de la respuesta fue numéricamente similar a los adultos. La seguridad y los datos de tolerabilidad de los estudios individuales fueron respaldados por metanálisis.

Se identificaron 13 metanálisis que evaluaron la pregabalina para el tratamiento de la FM y, en la mayoría de ellos, al igual que en los ensayos aleatorizados y controlados con placebo, las tasas de respuesta al dolor constituyeron el criterio principal de valoración de eficacia. Los hallazgos de los metanálisis confirmaron los de los estudios aleatorizados, controlados con placebo individuales, que demostraron que las tasas de respuesta al dolor fueron superiores con la pregabalina con respecto al placebo, independientemente de la dosis. También, fueron superiores las tasas de respuesta en la escala *Patient Global Impression of Change* con la pregabalina, en comparación con el placebo, independientemente de la dosis. Algunos pacientes tuvieron respuestas clínicamente significativas, con mejorías en las tasas de respuesta al dolor del 30% y 50%.

Los datos de los estudios aleatorizados y controlados con placebo y de los trabajos de extensión de tipo abierto demostraron que la pregabalina tiene un perfil de seguridad congruente en esas investigaciones. Si bien los estudios de tipo abierto no son tan rigurosos como los aleatorizados y controlados, en este caso los datos aportan información valiosa adicional sobre el perfil de seguridad a largo plazo de la pregabalina.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que el objetivo de esta revisión basada en la evidencia fue resumir los datos clínicos que respaldan el uso de

pregabalina para el tratamiento de la FM. Los datos de estudios aleatorizados controlados con placebo demostraron su eficacia y seguridad para el tratamiento del dolor de la FM, así como otros síntomas tales como la interrupción del sueño, el estado del paciente y, en menor medida, la funcionalidad del paciente, la fatiga, la ansiedad y la depresión. Algunos individuos tuvieron respuestas clínicamente significativas, con mejorías en las tasas de respuesta al dolor del 30% y el 50%. Los datos de los ensayos clínicos fueron respaldados por metanálisis múltiples. La combinación de pregabalina con otros fármacos puede ser beneficiosa. Los análisis *post hoc* permitieron analizar más a fondo la utilidad clínica de la pregabalina para la FM. El perfil de seguridad de este fármaco está bien establecido y es coincidente en todos los estudios clínicos para todas las poblaciones analizadas, incluidos los adolescentes. Los efectos adversos más comunes son los mareos y la somnolencia. La pregabalina constituye una opción de tratamiento viable para el dolor vinculado con la FM y otros síntomas relacionados.

Esta revisión es un resumen clínico basado en la evidencia de la eficacia y seguridad de la pregabalina y, como tal, tiene algunas limitaciones. Sin embargo, no todos los datos provinieron de ensayos aleatorizados y controlados o reseñas sistemáticas y metanálisis. El sesgo de publicación no fue evaluado, a pesar de que todos los estudios aleatorizados y controlados con placebo fueron patrocinados por la industria farmacéutica. En conclusión, la pregabalina es una opción terapéutica para la FM y su utilidad clínica fue demostrada.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en [siicsalud](http://siicsalud.com)



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.
www.siic.info/dato/resiic.php/163957

Fuente: Clinical Journal of Pain 35(3):272-278, Mar 2019

Autores: Yu X, Liu T, Li J y colaboradores

Institución: Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalián y otros centros participantes; China

Título: Efficacy and Safety of Pregabalin in Neuropathic Pain Followed Spinal Cord Injury

Pregabalina en el Dolor Neuropático Secundario a la Lesión de la Médula Espinal

Este metanálisis, que incluyó 5 ensayos aleatorizados, controlados y multicéntricos, con 261 pacientes con dolor relacionado con lesión de la médula espinal, demostró que la pregabalina fue eficaz y es un tratamiento potencialmente seguro para el dolor crónico secundario a esta afección.

Introducción

El dolor crónico es frecuente en los pacientes con lesión de la médula espinal (LME) y se asocia con discapacidad y reducción de la calidad de vida. Se estima que más del 60% de las personas con LME tienen dolor crónico, nociceptivo y neuropático, que con frecuencia es resistente al tratamiento farmacológico. El dolor neuropático que aparece luego de la LME es provocado por cambios numerosos, complejos y poco claros en los sistemas nerviosos. En consecuencia, los tratamientos para el dolor secundario a la LME son diversos y comprenden los gabapentinoides más estudiados: gabapentín y pregabalina.

La pregabalina fue aprobada por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. para el dolor neuropático en 2004 y actualmente está aprobada en más de cien países. La pregabalina es un análogo del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA) en la médula espinal y el cerebro; es un modulador de los canales de calcio y actúa como bloqueante de los canales de calcio dependientes del voltaje de tipo P/Q al unirse a la subunidad alfa2-delta1 de los canales de calcio dependientes del voltaje en la membrana postsináptica. De este modo inhibe la entrada de calcio, suprime la liberación de neurotransmisores excitatorios y el pasaje del GABA y evita el dolor neuropático periférico.

La pregabalina fue bien estudiada, demostró su eficacia en las respuestas de ansiedad y tiene propiedades anticonvulsivas y analgésicas. Diversos ensayos aleatorizados,

controlados con placebo y multicéntricos demostraron el efecto superior de la pregabalina con respecto al placebo. La pregabalina mostró efectos esperados y adversos (EA) similares al gabapentín, incluso los efectos anticonvulsivos y analgésicos. Esos estudios demostraron la eficacia y la seguridad del uso de la pregabalina para el tratamiento del dolor neuropático relacionado con la LME. Hay controversias en cuanto al aumento de la frecuencia de ciertos EA como los mareos leves a moderados, las náuseas y la somnolencia con pregabalina, en comparación con placebo y gabapentín, ya que no fueron corroborados en otras investigaciones.

Los autores realizaron una reseña sistemática y un metanálisis de los ensayos aleatorizados, controlados y multicéntricos para evaluar la eficacia y la seguridad de la pregabalina para el dolor neuropático inducido por la LME, en comparación con placebo. El objetivo fue no solo demostrar la eficacia de la pregabalina, sino también confirmar la seguridad de su uso de para el tratamiento del dolor neuropático relacionado con la LME.

Materiales y métodos

La reseña sistemática se realizó según las normas PRISMA (*Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos PubMed, Embase y *Cochrane Library* en mayo de 2018 y se incluyeron los ensayos clínicos controlados que utilizaron pregabalina para el tratamiento del dolor provocado por la LME en adultos de 18 años o más. Dos revisores de forma independiente extra-

ieron y evaluaron de la calidad de los datos de los estudios incluidos. La calidad de los estudios incluidos se evaluó mediante un enfoque múltiple. El riesgo de sesgo de los ensayos controlados aleatorizados incluidos se llevó a cabo de acuerdo con la escala de Jadad de 5 puntos. La calidad de las pruebas y la fuerza de las recomendaciones de todos los resultados se evaluaron mediante el método GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*). El criterio principal de valoración preestablecido fue el dolor (el grado de alivio del dolor) al final del seguimiento (4 semanas o más después del tratamiento); el porcentaje de pacientes con LME tratado con pregabalina que logró el alivio del dolor en más del 30% y más del 50% del dolor, en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Los resultados relacionados con la seguridad (criterios secundarios de valoración) fueron los EA tales como somnolencia frecuente, mareos, edema periférico, sequedad de boca y los puntajes de ansiedad y depresión de la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). El metanálisis se realizó con el *software* Revman 5.0. Se utilizaron las pruebas de chi al cuadrado y el estadístico I^2 para evaluar la heterogeneidad entre los estudios. La fuente de la heterogeneidad (I^2) se evaluó mediante modelos de metarregresión.

Resultados

Se incluyeron en la presente investigación 5 publicaciones en inglés (pregabalina, $n = 261$; placebo, $n = 216$), de las cuales 3 fueron ensayos controlados y aleatorizados (grado I), un ensayo clínico transversal (grado III) y un ensayo de tipo abierto (grado III). No se encontraron sesgos de publicación significativo entre estos artículos, según la escala de Jadad. Dado que se incluyeron solo 5 trabajos, el análisis del gráfico de embudo del sesgo de publicación fue innecesario y no se evaluó. Además, no se realizaron análisis secuenciales por el tamaño relativamente pequeño de la muestra.

Después de al menos 4 semanas de tratamiento con pregabalina (dosis flexible, 150 a 600 mg/día), los pacientes tratados mostraron una reducción del dolor de -1.54, intervalo de confianza del 95% (IC 95%): -2.33 a -0.75; $p = 0.0001$; mejoría > 30% 1.83; IC 95% : 1.37 a 2.46; $p < 0.0001$ y > 50% de alivio del dolor 2.40; IC 95%: 1.53 a 3.77; $p = 0.0001$.

Hubo un aumento de los EA en los pacientes asignados a pregabalina, con un riesgo relativo de 1.36; IC 95%: 1.18 a 1.577; $p < 0.0001$, en comparación con placebo (Figura 2). El metanálisis estratificado demostró que no había diferencia en los EA (somnolencia, mareos, edema periférico y sequedad de boca) entre la pregabalina y el placebo ($p \geq 0.05$). Sin embargo, el mareo podría ser el EA principal en el tratamiento con pregabalina (riesgo relativo = 2.57; IC 95%: 1 a 6.56; $p = 0.05$). Estos resultados indican que el tratamiento con pregabalina fue relativamente seguro, con EA tolerables. Se encontró una reducción en el puntaje de ansiedad en la HADS de 1.50; IC 95%: -2.99 a 0; $p = 0.05$; y en el puntaje de depresión en la HADS de 0.34; IC 95%: -0.55 a -0.12; $p = 0.002$ en el grupo de pregabalina, en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Estos resultados indican que la administración de pregabalina mejoró el estado mental de los pacientes con dolor neuropático inducido por la LME.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que el presente metanálisis que incluyó 5 ensayos aleatorizados, controlados y multicéntricos, con 261 pacientes con dolor relacionado con la LME, demostró la eficacia superior de la pregabalina con respecto al placebo y el gabapentín. Los pacientes asignados al tratamiento con pregabalina mostraron mayor alivio del dolor y reducción de los puntajes en la HADS en comparación con los pacientes asignados a placebo. Estos hallazgos fueron congruentes con los resultados de los ensayos controlados y aleatorizados principales.

En estudios previos, la pregabalina demostró eficacia en las respuestas de ansiedad. En ese sentido, el presente metanálisis señaló que la administración de pregabalina mejoró los puntajes de ansiedad y depresión en la HADS en comparación con el placebo, lo cual indica el efecto óptimo de la pregabalina sobre la modulación de la ansiedad y la depresión luego de la LME. Se documentó que la mayor parte de los casos de dolor secundario a una LME son resistentes a los analgésicos y es un dolor difícil de tratar. Sin embargo, en esta investigación la administración de pregabalina en pacientes con dolor relacionado con la LME redujo los puntajes de dolor en comparación con el grupo placebo. Además, se realizó el análisis combinado del grado de alivio del dolor y se encontró

que el porcentaje de pacientes que logró al menos un 30% (88/202) y un 50% (55/202) de alivio del dolor en el grupo de pregabalina fue superior al del grupo placebo (alivio de dolor del 30%: 46/194; $p < 0.0001$ y del 50%: 11/194; $p = 0.0001$). Estos datos indican la eficacia de la pregabalina en el dolor inducido por la LME.

Diversos estudios demostraron el aumento de los EA con el tratamiento con pregabalina en comparación con el placebo. Algunos de ellos confirmaron que los EA dependieron de la dosis de pregabalina. El presente análisis combinado demostró que los pacientes tratados con pregabalina con LME eran más susceptibles a presentar EA que aquellos que recibieron placebo, con un riesgo relativo de 1.36. El metanálisis estratificado demostró que el mareo podría ser el EA principal con el tratamiento con pregabalina. Dos estudios incluidos para el análisis de los EA, explicaron que el aumento de los EA en el grupo de la pregabalina podría deberse al uso de fármacos sedantes, tales como las benzodiazepinas. Además, la mayoría de los EA fueron de intensidad leve a moderada. Estos datos muestran que la pregabalina fue relativamente segura para el tratamiento del dolor inducido por la LME.

En conclusión, el presente análisis combinado de 5 ensayos aleatorizados, controlados y multicéntricos demostró, en general, la eficacia y la seguridad potencial de la pregabalina para el tratamiento del dolor crónico secundario a la LME. Las diferencias en los criterios de evaluación de los resultados entre los estudios, la falta de datos de los ensayos clínicos, el pequeño tamaño de la muestra y la mayor incidencia de EA limitaron la conclusión certera sobre la definición de la seguridad y los EA del tratamiento con pregabalina para el dolor inducido por la LME. La evaluación según la clasificación GRADE indicó una calidad de evidencia muy baja (grado I, $n = 3$) a moderada (grado III, $n = 2$) de cada estudio.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
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.siic.info/dato/resic.php/165473

Fuente: Cochrane Database of Systematic Reviews 7(7):1-82, Jul 2019
Autores: Panebianco M, Bresnahan R, Hemming K, Marzon A
Institución: University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido
Título: Pregabalin Add-on for Drug-resistant Focal Epilepsy

Resultados del Uso de la Pregabalina como Terapia Adyuvante para la Epilepsia Focal Resistente

Cuando la pregabalina se usó como terapia adyuvante para la epilepsia focal resistente al tratamiento fue significativamente más eficaz que el placebo para reducir en 50% o más las convulsiones y lograr su ausencia. Los resultados demostraron su eficacia en dosis de 150 a 600 mg/día.

Introducción

La epilepsia es una enfermedad neurológica común que afecta aproximadamente al 1% de la población del Reino Unido, y alrededor de un tercio de los pacientes no responden a la monoterapia. Los pacientes que no respondieron a un mínimo de dos agentes anticonvulsivos administrados como monoterapia se considera que tienen epilepsia resistente a los fármacos. La mayoría de los individuos que son resistentes a los fármacos tienen epilepsia de inicio focal. En estudios recientes se informó que entre el 12% y 17% de las personas resistentes al tratamiento dejan de presentar convulsiones con el agregado de un anticonvulsivo de nueva generación que no se había utilizado anteriormente.

La pregabalina es un anticonvulsivo de nueva generación con propiedades antiepilépticas, analgésicas y ansiolíticas; tiene una farmacocinética favorable, ya que no se une a las proteínas, con una biodisponibilidad del 90%, y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas en una hora y media luego de la administración de una dosis por vía oral. Con dosis repetidas, se logra el estado de equilibrio en un plazo de 24 a 48 horas. El fármaco se elimina, sin metabolizar, en un 90% por los riñones, y no se conocen interacciones farmacológicas. La pregabalina apareció en el mercado del Reino Unido en 2004 como terapia adyuvante para las convulsiones de inicio focal y para el tratamiento del dolor neuropático, y como ansiolítico en 2006. Está estructuralmente relacionada tanto con el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), como con el anticonvulsivo gabapentín. Al igual que el ga-

bapentín, el mecanismo principal de acción farmacológica de la pregabalina no parece involucrar al sistema GABA, sino que involucra la unión a la subunidad alfa2-delta de los canales de calcio dependientes del voltaje. Como consecuencia de la reducción del ingreso de calcio, se libera un neurotransmisor menos excitatorio, como el glutamato, de las terminales nerviosas presinápticas. Se estima que esta acción media sus propiedades antiepilépticas, ansiolíticas y analgésicas. Además, al actuar sobre los receptores AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico), la pregabalina reduce indirectamente la liberación sináptica de noradrenalina. La afinidad de la pregabalina para el sitio modulador alfa2-delta es mucho mayor que la del gabapentín, lo que explica la potencia 3 a 6 veces mayor de la pregabalina con respecto al gabapentín en modelos con animales de convulsiones y epilepsia, y también en modelos de ansiedad y dolor neuropático.

Esta revisión es una actualización de una anterior de Cochrane publicada en 2014 y comprende 3 nuevos estudios. Su objetivo fue resumir los datos existentes sobre los efectos de la pregabalina como terapia adyuvante en las personas con convulsiones de inicio focal resistentes a los fármacos.

Métodos

Para la última actualización se realizó una búsqueda bibliográfica en *Cochrane Register of Studies* (CRS Web), que comprende los registros *Cochrane Epilepsy Group Specialized Register*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), el 5 de julio de 2018, Medline (Ovid, 1946 al 5 de

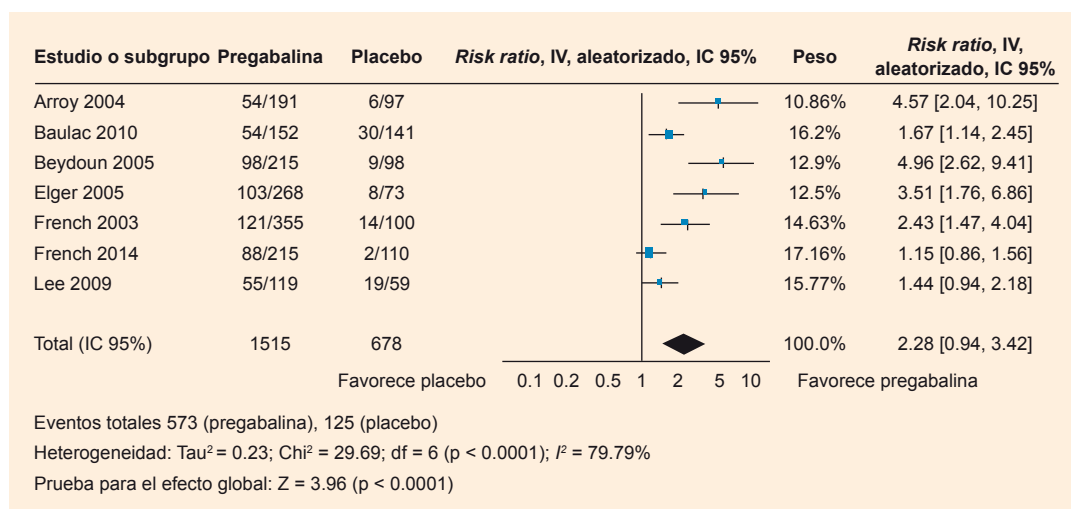


Figura 1. Pregabalina contra placebo. Resultado 1: 50% o más de reducción en la frecuencia de las convulsiones - ITT. ITT, análisis por intención de tratar; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

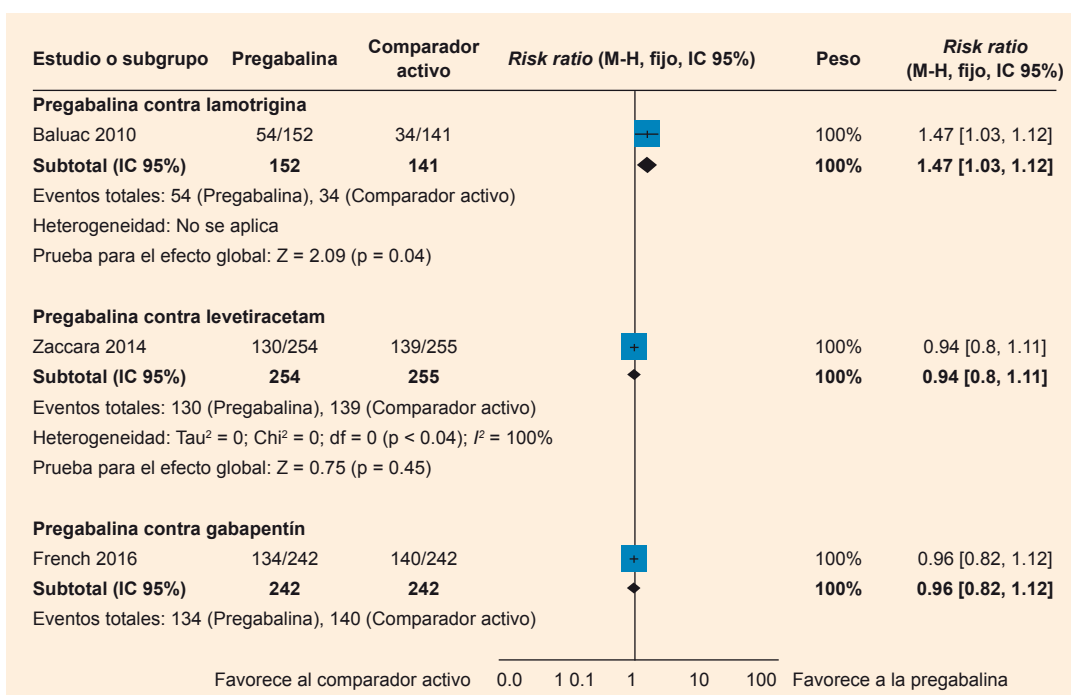


Figura 2. Comparación 4. Pregabalina contra comparador activo - análisis de subgrupos. Resultado 1: Reducción del 50% o más en la frecuencia de las convulsiones. M-H, Mantel-Haenszel; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

julio de 2018), ClinicalTrials.gov (5 de julio 2018) y la plataforma *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*, 5 de julio 2018). También, se contactó al fabricante de la pregabalina para identificar los ensayos publicados, no publicados y en curso.

Se incluyeron los ensayos controlados y aleatorizados que compararon la pregabalina con un placebo o un fármaco anticonvulsivo alternativo, como terapia adyuvante para

las personas de cualquier edad con epilepsia focal resistente a los fármacos. También se eligieron los ensayos a doble y a simple ciego. El criterio principal de valoración fue la reducción del 50% o más en la frecuencia de las convulsiones. Los criterios secundarios de valoración fueron la ausencia de convulsiones, el abandono del tratamiento por cualquier motivo o debido a efectos adversos y el porcentaje de pacientes que presentó efectos adversos. Dos revisores selecciona-

ron y evaluaron de forma independiente la elegibilidad de los ensayos y extrajeron los datos. Los análisis se realizaron por intención de tratar. Los resultados se presentaron como *risk ratio* (RR) y *odds ratio* (OR), con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Dos revisores evaluaron los estudios incluidos en cuanto al riesgo de sesgo con la herramienta de Cochrane. La calidad de la evidencia se evaluó según el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Esta revisión examinó los datos de 9 ensayos que incluyeron 3327 personas. Los participantes se asignaron mediante un método aleatorizado para recibir pregabalina, placebo u otro fármaco anticonvulsivo, además de sus agentes antiepilépticos habituales.

Resultados

De los 9 estudios incluidos, 7 ensayos compararon la pregabalina con placebo. Se identificaron 6 estudios de grupos paralelos, aleatorizados y controlados con placebo; 2 ensayos de grupos paralelos controlados por comparadores activos, y un estudio que incluyó un grupo de agentes activos y un grupo control con placebo. Los 9 estudios fueron patrocinados por la industria. El seguimiento fue de 12 a 14 semanas.

Para el criterio principal de valoración, los participantes asignados al azar a la pregabalina tuvieron una probabilidad significativamente superior de lograr una reducción del 50% o más en la frecuencia de convulsiones, en comparación con placebo (RR: 2.28; IC 95%: 1.52 a 3.42; 7 ensayos, 2193 participantes, evidencia de baja certeza) (Análisis 1). Las probabilidades de respuesta se duplicaron con un aumento de la dosis de 300 a 600 mg/día (OR: 1.99; IC 95%: 1.74 a 2.28), lo que indica una relación de dosis-respuesta. La pregabalina se asoció significativamente con la ausencia de convulsiones (RR: 3.94; IC 95%: 1.50 a 10.37; 4 ensayos, 1125 participantes, evidencia de certeza moderada). Los participantes tuvieron significativamente más probabilidades de abandonar el tratamiento con pregabalina que con placebo por cualquier motivo (RR: 1.35; IC 95%: 1.11 a 1.65; 7 ensayos, 2193 participantes, evidencia de certeza moderada) y por los efectos adversos (RR: 2.65; IC 95%: 1.88 a 3.74; 7 ensayos, 2193 participantes, evidencia de certeza moderada).

Tres estudios compararon la pregabalina con tres fármacos de control activo: lamotri-

gina, levetiracetam y gabapentín. Los participantes que recibieron pregabalina tuvieron una probabilidad significativamente mayor de lograr una reducción del 50% o más en la frecuencia de las convulsiones que los asignados a lamotrigina (RR: 1.47; IC 95%: 1.03 a 2.12; un ensayo, 293 participantes), pero no los asignados a levetiracetam (RR: 0.94; IC 95%: 0.80 a 1.11; un ensayo, 509 participantes) o gabapentín (RR: 0.96; IC 95%: 0.82 a 1.12; un ensayo, 484 participantes) (Análisis 2). No se encontraron diferencias significativas entre la pregabalina y la lamotrigina (RR: 1.39; IC 95%: 0.40 a 4.83) para la ausencia de convulsiones, aunque significativamente menos participantes lograron la ausencia de convulsiones con el agregado de pregabalina en comparación con levetiracetam (RR: 0.50; IC 95%: 0.30 a 0.85). No se informaron datos para este criterio de valoración para la pregabalina comparada con la gabapentín. No se encontraron diferencias significativas entre la pregabalina y la lamotrigina (RR: 1.07; IC 95%: 0.75 a 1.52), el levetiracetam (RR: 1.03; IC 95%: 0.71 a 1.49) o el gabapentín (RR: 0.78; IC 95%: 0.57 a 1.07) para el abandono del tratamiento por cualquier motivo o debido a efectos adversos (pregabalina frente a lamotrigina: RR: 0.89; IC 95%: 0.53 a 1.48; frente a levetiracetam: RR: 1.29; IC 95%: 0.66 a 2.54; frente a gabapentín: RR: 1.07; IC 95%: 0.54 a 2.11). La ataxia, el mareo, la somnolencia, el aumento de peso y la fatiga se asociaron significativamente con la pregabalina.

Se calificó el riesgo general de sesgo en los estudios incluidos como bajo o incierto debido a la posibilidad de sesgo de publicación y a la falta de detalles metodológicos proporcionados. La certeza de la evidencia se clasificó como muy baja a moderada con el sistema GRADE.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su reseña indicaron que, a corto plazo (12 a 14 semanas), 150 mg/día a 600 mg/día de pregabalina de liberación inmediata, administrada en un régimen de dos o tres veces al día, puede reducir significativamente la frecuencia de convulsiones en adultos con epilepsia focal resistente al tratamiento. Una dosis de 600 mg/día de pregabalina de liberación inmediata también aumentó significativamente las tasas de ausencia de convulsiones entre las personas con epilepsia focal resistente al tratamiento, pero se asoció con

una tasa de abandono del tratamiento significativamente superior, en comparación con el placebo. La pregabalina se vinculó significativamente con los siguientes efectos adversos: ataxia, mareos, fatiga, somnolencia y aumento de peso. Las pruebas indican que no hay diferencias significativas en cuanto a la eficacia y los efectos adversos entre la pregabalina y algunos de los otros anticonvulsivos actualmente disponibles, como gabapentín, levetiracetam y lamotrigina. Destacan que actualmente no hay datos sobre la eficacia a largo plazo de la pregabalina, en comparación con el placebo, o los efectos de la pregabalina en los niños.

Todos los estudios incluidos se calificaron como con bajo o incierto riesgo de sesgo debido a la falta de información sobre los métodos utilizados para llevar a cabo el ensayo y a la presunción de sesgo de publicación. El sesgo de publicación puede ocurrir cuando los estudios que informan sobre hallazgos no significativos no se publican. Los autores presumen la existencia de sesgo de publicación porque la mayoría de los estudios incluidos mostraron hallazgos significativos y fueron patrocinados por la misma compañía farmacéutica. La certeza de la evidencia para el criterio principal de valoración, la reducción de la frecuencia de las convulsiones, se calificó como baja. La certeza de la evidencia

para el criterio de ausencia de convulsiones y el abandono del tratamiento se consideró como moderada, por lo que es posible estar asegurado que estos resultados son exactos. Los ensayos incluidos en esta reseña fueron de corta duración y se necesitan estudios de mayor duración para evaluar la eficacia de la pregabalina a largo plazo.

En conclusión, la pregabalina, cuando se usa como terapia adyuvante para la epilepsia focal resistente al tratamiento, fue significativamente más eficaz que el placebo para reducir en 50% o más las convulsiones y lograr su ausencia. Los resultados demostraron su eficacia en dosis de 150 a 600 mg/día, con un aumento de la eficacia con la dosis de 600 mg, aunque se observaron problemas de tolerabilidad con dosis más altas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siic.info/dato/resic.php/165475

Fuente: PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation 11(12):1360-1363, Dic 2019
Autora: Kiekens C
Institución: University Hospitals Leuven, Leuven, Bélgica
Título: Should Pregabalin be Used in the Management of Chronic Neuropathic Pain in Adults? A Cochrane Review Summary with Commentary

Acción Analgésica de la Pregabalina en el Dolor Neuropático

Según la actualización de una revisión de Cochrane publicada en 2019, la pregabalina es eficaz en la neuralgia posherpética, la neuropatía diabética dolorosa y el dolor neuropático mixto.

Introducción

Según la *International Association for the Study of Pain*, el dolor neuropático se define como aquel provocado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial y genera impacto en el funcionamiento general de los pacientes y su calidad de vida. Afecta del 7% a 10% de la población general y es prevalente en diversas enfermedades neurológicas y musculoesqueléticas que requieren rehabilitación, tales como las lesiones de la médula espinal, los accidentes cerebrovasculares, la esclerosis múltiple, las lesiones de los nervios periféricos, las polineuropatías, la amputación y el dolor lumbar crónico. Recientemente, en 2019, se realizó una actualización de una revisión de Cochrane: *Pregabalin for Acute and Chronic Pain in Adults*, publicada en 2009, que se centró en el dolor neuropático.

El objetivo de la revisión de Cochrane fue evaluar la eficacia analgésica y los efectos adversos de la pregabalina para el dolor neuropático crónico en los adultos, mientras que el objetivo de este comentario fue analizar, desde el punto de vista de la rehabilitación, esa revisión. Para la actualización de la revisión de Cochrane, los revisores buscaron los estudios que se hubiesen publicado desde enero de 2009 hasta abril de 2018 en las bases de datos Central, Medline y Embase, junto con los registros de ensayos clínicos en línea y las referencias bibliográficas.

Población estudiada en la revisión de Cochrane

La población estudiada correspondió a adultos de 18 años o más con una o más afecciones que producen dolor neuropático

crónico, como la neuropatía diabética dolorosa, la neuralgia posherpética y el dolor neuropático postraumático mixto o no clasificado (estas tres últimas comprenden el 85% de los participantes), así como la neuropatía por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el síndrome de dolor regional complejo tipo II, el dolor neuropático central, la neuropatía relacionada con el cáncer, la neuralgia del trigémino y el dolor del miembro fantasma. La intervención estudiada fue la pregabalina en cualquier dosis y por cualquier vía, y la duración del tratamiento fue de 2 a 16 semanas. La intervención se comparó con un placebo o cualquier otro comparador activo. Los criterios principales de valoración fueron, por lo menos, un 30% o 50% de alivio del dolor informado por el paciente con respecto al inicio, así como la mejoría en la escala *Patient Global Impression of Change* (PGIC). Los criterios secundarios de valoración fueron la aparición de algún evento adverso, eventos adversos específicos como somnolencia y mareos, eventos adversos graves (muerte, situaciones potencialmente mortales, internación, discapacidad persistente o significativa, anomalías congénitas y defectos de nacimiento) y abandonos por falta de eficacia, eventos adversos y cualquier causa.

Resultados principales de la revisión de Cochrane

La revisión comprendió 45 ensayos controlados y aleatorizados (ECA), a doble ciego, con 11 906 participantes. Los resultados principales según cada trastorno se detallan a continuación.

Pregabalina para la neuralgia posherpética

- Hubo pruebas de calidad moderada de que más participantes tratados con 300 mg de pregabalina tuvieron al menos un 30% de reducción en la intensidad del dolor que los asignados al grupo placebo (50% frente a 25%) (3 ECA, n = 589), y más pacientes tuvieron al menos un 50% de reducción en la intensidad del dolor (32% frente a 13%) (4 ECA, n = 713).
- Hubo pruebas de calidad moderada de que más participantes que recibieron 600 mg de pregabalina tuvieron una disminución en la intensidad del dolor de al menos un 30% (62% frente a 24%) (3 ECA, n = 537) y al menos un 50% (41% frente a 15%) (4 ECA, n = 732) que los asignados a placebo.
- Hubo pruebas de calidad moderada de que la somnolencia, tanto para la dosis de 300 mg (16% frente a 5.5%) como de 600 mg (25% frente a 5.8%), y los mareos para 300 mg (29% frente a 8.1%) y 600 mg (35% frente a 8.8%) de pregabalina fueron más comunes que con placebo.

Pregabalina para la neuropatía diabética dolorosa

- Hubo pruebas de calidad moderada para la reducción de la intensidad del dolor de al menos un 30% (47% frente a 42%) (8 ECA, n = 2320) y al menos un 50% (31% frente a 24%) (11 ECA, n = 2931) en más participantes que recibieron 300 mg de pregabalina, en comparación con el grupo placebo.
- La calidad de las pruebas fue baja para la pregabalina en dosis de 600 mg en cuanto a que más participantes lograron al menos un 30% (63% frente a 52%) (2 ECA con 611 participantes) y al menos 50% de reducción de la intensidad del dolor (41% frente a 28%) (5 ECA, n = 1015), en comparación con los asignados al placebo.
- Hubo pruebas de calidad moderada acerca de que más participantes que recibieron 300 mg de pregabalina tuvieron una mejoría sustancial en la PGIC que aquellos asignados al placebo (51% frente a 30%) (5 ECA, n = 1050).
- La somnolencia con la pregabalina en dosis de 300 mg (11% contra 3.1%) y 600 mg (15% contra 4.5%) y los mareos con dosis de 300 mg (13% contra 3.8%) y 600 mg (22% contra 4.4%) fueron más comunes que con el placebo, con pruebas de calidad moderada.

Pregabalina para el dolor neuropático postraumático mixto o no clasificado

- Hubo pruebas de baja calidad de que un mayor número de participantes que recibieron 600 mg de pregabalina tuvieron al menos un 30% de reducción en la intensidad del dolor que los que recibieron el placebo (48% contra 36%) (4 ECA, n = 1367).
- Las pruebas fueron de calidad moderada para una reducción de al menos el 50% en la intensidad del dolor con la pregabalina en dosis de 600 mg en comparación con placebo (34% frente a 20%) (4 ECA, n = 1367).
- La somnolencia y el mareo fueron más comunes con pregabalina que con el placebo (12% frente a 3.9% y 23% frente a 6.2%, respectivamente).

Pregabalina para el dolor neuropático central

- La calidad de las pruebas fue baja, pero hubo más participantes que se beneficiaron con la terapia con pregabalina en dosis de 600 mg con al menos el 30% (44% frente a 28%) (3 ECA, n = 562) y el 50% (26% frente a 15%) (3 ECA, n = 562) de reducción de la intensidad del dolor que los que recibieron placebo.
- La somnolencia y los mareos fueron más comunes con pregabalina que con el placebo (32% frente a 11% y 23% frente a 8.6%, respectivamente).

Pregabalina para otras causas de dolor neuropático

- Neuropatía por VIH: 600 mg de pregabalina no produjeron beneficios (2 ECA, n = 674) (pruebas de calidad moderada).
- Polineuropatía, dorsalgia o ciática neuropática o el dolor neuropático por cáncer: pruebas limitadas de beneficio.

Eventos adversos graves en todas las afecciones asociadas con dolor neuropático

- Hubo pruebas de alta calidad de que los eventos adversos graves no fueron más frecuentes con la pregabalina que con placebo para la dosis de 300 mg (2.6% frente a 3.1%) (17 ECA, n = 4112) y 600 mg (3.4% frente a 3.4%) (16 ECA, n = 3995). Los autores llegaron a la conclusión de que existen pruebas de la eficacia de la pregabalina en la neuralgia posherpética, la neuropatía diabética dolorosa y el dolor neuropático mixto. No hay pruebas de eficacia en la neuropatía por VIH ni el

dolor neuropático central. La revisión de Cochrane demostró que algunos pacientes con dolor neuropático se beneficiarán sustancialmente con el tratamiento con pregabalina, mientras que otros tendrán un beneficio moderado y muchos no obtendrán ninguno.

Comentario de la autora sobre las consecuencias de la revisión de Cochrane desde el punto de vista de la rehabilitación

La autora comenta que el dolor neuropático es una enfermedad clínica heterogénea y multidimensional, que produce un impacto en los aspectos físicos, cognitivos y psicosociales de los pacientes. Su tratamiento requiere un enfoque integral multidisciplinario y multimodal, en el cual la farmacoterapia es un componente importante, pero se asocia con efectos adversos. Los efectos secundarios de la medicación utilizada para tratar el dolor neuropático, como los mareos y la somnolencia, pueden influir negativamente en los resultados de la rehabilitación. La revisión de Cochrane actualizada confirma que el uso de la pregabalina en dosis orales diarias de 300 a 600 mg constituye la terapia de primera línea para la neuralgia posherpética y la neuropatía diabética. Las pruebas son limitadas para otros tipos de dolor neuropático, como el dolor neuropático central después de un accidente cerebrovascular o una lesión de la médula espinal y el dolor del miembro fantasma. Además, hay controversias acerca de la eficacia comparativa de diversos medicamentos y de la monoterapia frente a los tratamientos combinados. En función del perfil del paciente y de su estado de salud subyacente, el fisiatra debe definir un enfoque de equipo multidisciplinario que incluya modalidades de tratamiento no farmacológico.

Durante la última década se publicaron otras revisiones de Cochrane sobre el tratamiento del dolor neuropático en adultos. Se demostró que el gabapentín, en dosis de 1800 mg a 3600 mg diarios, produjo alivio del dolor en algunos casos de neuralgia posherpética y neuropatía diabética periférica, pero las pruebas para otros tipos de dolor neuropático fueron muy limitadas. La duloxetina en dosis de 60 y 120 mg diarios fue eficaz en la neuropatía diabética periférica. Sin embargo, en la mayoría de las revisiones se concluyó que no había pruebas suficientes a favor o en contra de las terapias.

En una revisión de Cochrane sobre diversos tratamientos no farmacológicos para pacientes con dolor neuropático debido a una lesión de la médula espinal no se encontraron pruebas suficientes sobre sus beneficios. Algo similar se demostró en una revisión publicada en 2015 con las intervenciones psicológicas para alterar la experiencia del dolor, la discapacidad y el deterioro del estado de ánimo asociado con el dolor neuropático crónico.

En conclusión, la mayoría de los tratamientos disponibles para el dolor neuropático en los adultos tienen una eficacia moderada o efectos secundarios que limitan la dosis. Están en estudio compuestos que actúan sobre nuevos objetivos de dolor, así como modalidades no farmacológicas, por ejemplo, técnicas no invasivas de neuroestimulación cerebral. Se necesitan más investigaciones sobre la relación entre los síntomas, la causa del dolor neuropático y su tratamiento, los factores que afectan la calidad de vida, la repercusión de los efectos adversos relacionados con los fármacos en la rentabilidad y la calidad de vida, el potencial de dependencia y la eficacia de las modalidades de tratamiento no farmacológico. Cada vez hay más pruebas de la existencia de distintos fenotipos de pacientes, que pueden observarse entre los síndromes de dolor neuropático, y son independientes de la etiología, lo que señala la necesidad de individualización de la farmacoterapia sobre la base de los mecanismos subyacentes del dolor neuropático según la intensidad de los síntomas del paciente.

En futuros ensayos clínicos se deberá obtener una descripción detallada del dolor del paciente, tales como los descriptores del dolor, los signos sensoriales y los factores psicosociales, e informar si alguno de ellos está relacionado con el efecto.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de la autora, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siic.info/dato/resic.php/165476

Fuente: Diabetes Therapy 10(1):35-56, Feb 2019

Autores: Azmi S, ElHadd

K, Alam U y colaboradores

Institución: Manchester Foundation Trust,

Manchester; The Walton

Centre, University of

Liverpool, Liverpool; Reino

Unido y otros centros

participantes

Título: Pregabalin in the

Management of Painful

Diabetic Neuropathy: A

Narrative Review

Tratamiento de la Neuropatía Diabética Dolorosa

La pregabalina es un fármaco de primera línea para el tratamiento de los pacientes con neuropatía diabética dolorosa. Su empleo se asoció con disminución del dolor y mejoría de la calidad de vida, entre otros beneficios.

Introducción y objetivos

La pregabalina es un fármaco empleado como complemento del tratamiento anti-epiléptico en pacientes con crisis parciales. Si bien este agente está estructuralmente emparentado con el ácido gamma-amino-butírico (GABA), su mecanismo de acción no consiste en la modulación GABAérgica. Debido a su perfil ansiolítico, es utilizada en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Su principal indicación es en pacientes con dolor neuropático asociado con neuropatía diabética dolorosa (NDD), neuralgia posherpética, dolor radicular o fibromialgia. De hecho, junto con el gabapentín, la pregabalina es el tratamiento de primera línea para los pacientes con NDD.

Si bien hasta el momento se desconoce el mecanismo de acción preciso de la pregabalina, el efecto analgésico parece estar mediado por la unión a la subunidad alfa2-delta de los canales de calcio dependientes del voltaje ubicados en las terminales presinápticas. Dicha acción resulta en la modulación de la liberación de neurotransmisores excitatorios, como el glutamato. Si bien el mecanismo de acción de la pregabalina se asemeja al del gabapentín, la pregabalina tiene una potencia 2 a 4 veces mayor, con lo cual se requiere una dosis inferior. En general, la dosis inicial es de 75 a 150 mg/día, en tanto que la dosis máxima tolerada es de 600 mg/día. Entre los efectos adversos de la pregabalina se incluyen los mareos, la somnolencia y las cefaleas. No obstante, el riesgo de interacciones farmacológicas, adicción y dependencia ante su empleo resulta, en general, bajo.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el uso de pregabalina en pacientes con NDD.

Métodos

Los autores llevaron a cabo una revisión de estudios seleccionados en las bases de datos Embase, PubMed y OVID, entre otras fuentes.

Resultados

Características de la pregabalina en relación con la NDD

La prevalencia de diabetes mellitus es elevada y creciente. Según lo estimado, hasta el 40% de los pacientes con diabetes presenta NDD. Dicho porcentaje aumenta a medida que se incrementa la duración de la enfermedad. Los síntomas pueden diferir e incluyen cuadros como las parestesias, la debilidad y el dolor, cuya presencia afecta la calidad de vida y el sueño. Lamentablemente, no se cuenta con tratamientos aprobados para evitar o disminuir la neuropatía diabética periférica. Actualmente, el tratamiento consiste en el control de la glucemia y de los factores modificables de riesgo vascular, con el fin de retrasar su aparición, además de la estrategia terapéutica sintomática. Si bien resulta fundamental controlar la NDD, las opciones terapéuticas son limitadas y se asocian con efectos adversos.

La pregabalina es uno de los pocos fármacos aprobados para el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático, incluida la NDD. La fisiopatología del dolor asociado con la NDD incluiría la modulación de la síntesis

de glutamato y la pérdida de la inhibición GABAérgica, aunque hasta el momento se desconocen los mecanismos precisos. Como ya se mencionó, el mecanismo de acción principal de la pregabalina consiste en la unión de alta afinidad a la subunidad alfa-2delta de los canales de calcio dependientes del voltaje. Una vez administrada, la pregabalina tiene una biodisponibilidad oral que alcanza el 90% y no se ve afectada por la presencia de alimentos. La concentración máxima se obtiene luego de 0.7 a 1.3 horas de administrada la dosis, en tanto que la vida media varía entre 4.6 y 6.8 horas. La mayor parte de la droga se excreta por vía renal. No se observan interacciones farmacológicas significativas, posiblemente debido a que no afecta a las isoenzimas del sistema enzimático citocromo P450 (CYP450). En consecuencia, la función renal es un factor limitante para la dosificación.

Los efectos adversos más frecuentes de la pregabalina son, en general, leves a moderados; incluyen la somnolencia, los mareos, los edemas periféricos y el aumento ponderal, y parecen relacionarse con los efectos del fármaco sobre la liberación de los neurotransmisores y las corrientes de calcio. Además, la pregabalina puede afectar la cognición y la coordinación.

Eficacia de la pregabalina en pacientes con NDD

De acuerdo con los resultados obtenidos en diferentes estudios, la pregabalina es un fármaco eficaz y de primera línea para el tratamiento de los pacientes con NDD. La administración de pregabalina durante 8 semanas en dosis de 300 mg diarios se asoció con la mejoría significativa del dolor, el sueño, el estado de ánimo y la ansiedad. Dicho efecto coincidió con un buen nivel de tolerabilidad. Otros autores hallaron que el tratamiento con 300 o 600 mg/día de pregabalina se asocia con la mejoría del nivel de dolor, del sueño y del resultado de las escalas *Patient Global Impression of Change*, *McGill Questionnaire* y *SF-36 Health Survey*. La mejoría del nivel de dolor tuvo lugar desde la primera semana de tratamiento. En un estudio realizado en 246 pacientes con NDD se observó la disminución de dolor ante el tratamiento con 600 mg diarios de pregabalina. En cambio, el uso de 150 mg diarios no mejoró el cuadro clínico, en comparación con la administración de placebo. La titulación de la dosis de pregabalina es importante para

obtener un nivel adecuado de analgesia y tolerabilidad en pacientes con NDD. Sin embargo, la falta de titulación es frecuente en la práctica clínica, lo cual resulta en el alivio parcial del dolor.

En estudios de comparación directa efectuados en pacientes con NDD no se hallaron diferencias entre la pregabalina y la amitriptilina al analizar la evolución clínica. No obstante, la proporción de eventos adversos fue superior entre los pacientes que recibieron amitriptilina. En otro estudio no se hallaron diferencias significativas entre el tratamiento con pregabalina, amitriptilina o duloxetina. La pregabalina mejoró la continuidad del sueño, a diferencia de la duloxetina. La comparación entre la pregabalina, la duloxetina y el gabapentín indicó la superioridad de los fármacos frente al placebo en términos de eficacia. No obstante, la evaluación de la impresión de la mejoría general por parte del paciente arrojó ventajas para la pregabalina, en tanto que la evaluación de los mareos indicó ventajas para la duloxetina. También se informaron ventajas para la pregabalina en comparación con el tratamiento habitual con antidepresivos, opioides y anticonvulsivos, en términos de la calidad de vida.

La información disponible sobre el tratamiento combinado en pacientes con NDD es limitada. Según lo hallado hasta el momento, la combinación de pregabalina y duloxetina no resulta superior en comparación con la monoterapia con dosis altas de alguno de los fármacos al evaluar la disminución del dolor. En un análisis adicional se registró superioridad de la duloxetina en comparación con la pregabalina. También se concluyó que la monoterapia con dosis elevadas de los fármacos es más útil en pacientes con dolor intenso, en tanto que la terapia combinada resulta más beneficiosa en pacientes con dolor leve o moderado. Otros autores no hallaron diferencias entre la duloxetina, la amitriptilina y la pregabalina en términos de disminución del dolor. No obstante, la pregabalina mejoró la continuidad del sueño, aunque también generó más efectos adversos en comparación con la duloxetina. En ausencia de respuesta adecuada a la pregabalina en pacientes con NDD o neuralgia postherpética, el agregado de lidocaína tópica al 5% brindó beneficios adicionales. Sin embargo, en otros estudios no se verificaron resultados similares.

Los pacientes con NDD presentan dolor crónico, ansiedad o depresión y alteración del sueño, con la consiguiente disfunción

Tabla 1. Dosis y efectos secundarios de la pregabalina.

	Indicaciones de uso además de la neuropatía diabética dolorosa	Dosis en neuropatía diabética	Insuficiencia renal	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios graves
Pregabalina	Dolor neuropático general, fibromialgia, epilepsia, dolor posquirúrgico, trastorno de ansiedad generalizada, neuralgia posherpética	Inicial 75 mg/dos veces al día. Titular a 150 mg/dos veces/día en una semana, basándose en la eficacia y la tolerancia. Dosis máxima: 600 mg/día en pacientes con depuración de creatinina ≥ 60 ml/min.	Depuración de creatinina < 15 ml/min: dosis inicial: 25 mg/día. Mantenimiento de 25 mg a 75 mg una vez al día. Depuración de creatinina 15-30 ml/min: dosis inicial: 25-50 dividida en dos dosis/día. Mantenimiento de 25 mg a 150 mg en una a 2 dosis. Depuración de creatinina 30 ml/min-60 mg/ml: dosis inicial: 75 mg en 2 o 3 dosis. Mantenimiento de 75 mg a 300 mg divididos en 2-3 dosis.	Somnolencia, mareos, fatiga, ataxia, dolor de cabeza, visión borrosa, edema periférico, temblor, aumento de peso.	Confusión, alteración visual, marcha anormal, alteración del pensamiento, amnesia, vértigo.

cotidiana. La pregabalina tiene una acción ansiolítica que resulta en la mejoría de los síntomas psicossomáticos asociados con el TAG. Esto indica la utilidad del fármaco en pacientes con NDD que presentan ansiedad. Además, dicho efecto sería duradero y parece vincularse con la mejoría de la calidad de vida. De hecho, el tratamiento con 200 mg a 600 mg diarios de pregabalina disminuyó de manera significativa el puntaje de la *Hamilton Anxiety Scale* en pacientes con TAG o ansiedad social.

Es sabido que la NDD se asocia con el compromiso considerable del sueño. A su vez, los trastornos del sueño se relacionan con la reducción del umbral de dolor. La pregabalina resultó eficaz para reducir la interferencia del sueño en pacientes con dolor neuropático, especialmente en aquellos con trastornos graves del sueño. De todos modos, es necesario contar con estudios adicionales al respecto, en los cuales se apliquen parámetros objetivos de evaluación.

Conclusión

La NDD afecta de manera considerable la calidad de vida debido a las consecuencias del dolor crónico sobre el sueño y el estado de ánimo. Lo antedicho indica la necesidad

de contar con un tratamiento farmacológico que alivie los síntomas. La pregabalina se recomienda como fármaco de primera línea para el tratamiento de los pacientes con NDD. Su empleo se asocia con buen nivel de eficacia y tolerabilidad; además, mejora la calidad del sueño y el estado de ánimo. Los efectos adversos más frecuentes de la pregabalina son los mareos y la somnolencia, y su aparición puede impedir titular el fármaco hasta los 600 mg/día. En diferentes investigaciones se demostró que la pregabalina mejora el dolor y el sueño en forma significativa con el uso de 300 mg/día. Es necesario contar con estudios de seguimiento a largo plazo con el fin de conocer los beneficios y la tolerabilidad del tratamiento crónico con pregabalina en pacientes con NDD.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
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.siic.info/dato/resic.php/165581