

Pregabalina

AE. Catena, JR. Azanza, MJ. Muñoz, E. García-Quetglas

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

Servicio de Farmacología Clínica

Clínica Universitaria de Navarra

Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Avenida Pío XII, s/n

31008 Pamplona

Introducción

Recientemente, se ha comercializado, un nuevo fármaco cuyas indicaciones iniciales son el tratamiento de la epilepsia parcial, en asociación con otros antiepilépticos y el del dolor neuropático. Se trata de situaciones clínicas de importancia en las que además, no estamos sobrados de medicamentos activos, por lo que cualquier nueva iniciativa terapéutica debe ser valorada con especial atención.

Estructura química y mecanismo de acción

Pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (ácidoS-3aminometil-5-metilhexanoico) que presenta ciertas similitudes con gabapentina¹ (Figuras 1 y 2).

Al igual que gabapentina, pregabalina se une a la subunidad alfa-2-delta que forma parte de los receptores del calcio voltaje dependientes. La afinidad de pregabalina es especialmente llamativa sobre las subunidades presentes en receptores del sistema nervioso central y médula ósea^{2,3}. La fijación genera una reducción de los movimientos del calcio a través del canal y desde esta, la reducción de la liberación de neurotransmisores excitatorios, como noradrenalina, glutamato, etc.⁴⁻⁶. La reducción de la liberación de estos neurotransmisores no es completa y no aumenta de forma proporcional a la concentración alcanzada. Se ha comprobado que ratones con mutaciones que generan la ausencia de la subunidad mencionada, no experimentan efectos antiepilépticos, ansiolíticos, ni analgésicos cuando se administra pregabalina⁷.

Aunque comparte el mecanismo de acción con gabapentina, pregabalina presenta en todos los estudios realizados in vitro y en el animal de experimentación, un actividad intrínseca mayor (entre 5 y 10 veces)⁸.

La reducción de la liberación de neurotransmisores resulta especialmente beneficiosa en las situaciones clínicas en las que probablemente exista un exceso de actividad de determinados neurotransmisores: ansiedad, epilepsia, dolor neuropático, etc. Además, parece que el efecto farmacológico se mantiene en el tiempo una vez que el fármaco es retirado del medio lo que

expresa la presencia de un efecto farmacológico de una duración superior (16 h) al previsto en relación con la semivida de eliminación farmacocinética (6 h).

Contrariamente a lo que podría esperarse a considerar la semejanza de la estructura con la del GABA, pregabalina no presenta afinidad sobre los receptores gabérgicos, no tiene capacidad para modificar el catabolismo, ni la síntesis de este neurotransmisor^{9,10}.

Figura 1. Estructura química de pregabalina

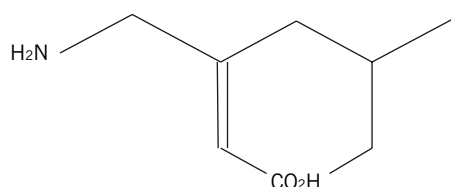
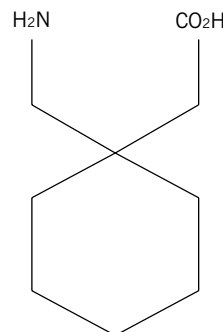


Figura 2. Estructura química de gabapentina



Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de la pregabalina son similares tanto en voluntarios sanos, en pacientes con neuropatía, como individuos con epilepsia.

La absorción de este fármaco tras la administración por vía oral es rápida y completa, alcanzando la concentración plasmática máxima entre 1 y 1,5 horas después de la administración. La proporción de fármaco disponible para ejercer su efecto farmacológico (biodisponibilidad) es superior al 90%, y no es dependiente de la dosis. Esta es una de las diferencias de importancia en referencia a gabapentina, fármaco cuya absorción es dependiente de la presencia de un transportador saturable por lo que los aumentos de dosis no generaban aumentos proporcionales de la cantidad absorbida, existiendo por consiguiente, mala relación dosis efectos.

La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, sin embargo la cantidad absorbida no varía.

En estudios preclínicos se ha comprobado que pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta en ratas y está presente en la leche de las ratas lactantes. En el ser humano se ha estimado un volumen aparente de distribución de 0,56-1,2 L/Kg, facilitado en parte por la ausencia de fijación a proteínas del plasma^{11,12}.

La eliminación de este fármaco se realiza de forma exclusiva, por la orina como señala el hecho de que tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radiactividad sea recuperada inalterada en orina. El aclaramiento renal es proporcional al aclaramiento de la creatinina, por lo que en pacientes con insuficiencia renal o en hemodiálisis es necesario un ajuste de las dosis¹³.

La semivida de eliminación (6,3 horas) es independiente de la dosis y justifica la posibilidad de administrar el fármaco en intervalos de 12 h.

Se ha comprobado que el sexo no tiene influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de pregabalina. En cambio, la insuficiencia renal condiciona una reducción de aclaramiento con repercusión sobre la semivida de eliminación que implicará la necesidad de realizar ajustes en la posología. Además, la pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis; tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente un 50%.

Puesto que la pregabalina no sufre un metabolismo significativo y se excreta mayoritariamente como fármaco inalterado en orina, no es previsible que una alteración en la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

El aclaramiento de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso está en relación con el descenso del aclaramiento de creatinina. Podría requerirse una reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad¹³.

Eficacia

La pregabalina ha demostrado su eficacia en neuropatía herpética, en epilepsia y ansiedad (Tabla 1).

En la primera de las indicaciones, dolor neuropático, ensayos clínicos de 13 semanas de duración, han permitido demostrar la presencia de alivio del dolor significativamente mayor en referencia al placebo, a partir de la primera semana de tratamiento y que se mantuvo a lo largo del período de tratamiento^{14,15}.

Tabla 1. Resumen de los ensayos clínicos

Autor	Tipo de estudio	Indicaciones	Fármaco/Dosis	Nº pacientes	Respuesta - Eficacia
Sabatowski R, <i>et al</i> ¹⁶	Doble ciego controlado con placebo	Eficacia de pregabalina en analgesia, en pacientes con dolor postherpético	150mg/día PGB 300mg/día PGB Placebo	81 PGB (150mg) 76PGB (300mg) 81PLC	Disminución del dolor en un 50% en pacientes tratados con PGB, tanto para dosis de 150 como 300 mg. Disminución del 10% con PLC.
Dworkin RH, <i>et al</i> ²¹	Doble ciego controlado con placebo	Eficacia de pregabalina en dolor posherpético	600mg/día PGB(CI>60) 300mg/día PGB(CI 30-60) Placebo	173	63% disminución de dolor (>30%) con PGB frente a 25% de disminución de dolor(>30%) con PLC. Disminución de dolor del 50% con PGB, frente al 20% con PLC.
Beydoun AA, <i>et al</i> ²²	Doble ciego controlado con placebo	Eficacia de pregabalina en tto epilepsia	600mg/12h PGB 600mg/8h PGB Placebo	1052	Disminución del 53% si 2 veces al día. Disminución del 44% si 3 veces al día. Disminución del 1% con PLC. Ambas dosis de PGB fueron igual toleradas.
Hindmarch I, <i>et al</i> ²³	Doble ciego controlado con placebo	Eficacia de pregabalina en trastornos de ansiedad e interferencia con el sueño, comparado con alprazolam y PLC.	450mg PGB 3mg alprazolam Placebo	24	PGB menor efecto psicológico. Ambos interferían el sueño, aunque la PGB no alteraba la fase REM.
Pollack MH, <i>et al</i> ²³	Doble ciego controlado con placebo	Eficacia pregabalina frente placebo y alprazolam en ansiedad	300, 450, 600 mg PGB 1,5mg alprazolam Placebo	455	Disminución del 11 al 12,3% con PGB comparado con el 8% del PLC. Las somatizaciones mejoraron con dosis de 300 y 600 mg, pero no con 450mg ni con alprazolam.

PGB: pregabalina; PLC: placebo

El 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los tratados con placebo experimentaron una mejoría de un 50% en la escala de dolor.

Se han publicado los resultados de 3 estudios clínicos controlados de pregabalina en epilepsia parcial que incluían a un total de 1052 pacientes. En las 12 semanas de duración del estudio pregabalina demostró ser significativamente superior al placebo para reducir la incidencia de crisis con una clara relación dosis respuesta. No existieron diferencias en la eficacia cuando el fármaco se administró en dos o en tres administraciones diarias y la eficacia se presentó en la primera semana del tratamiento. Este fármaco se administró durante 12 semanas tanto con dos como con tres administraciones al día. En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

Se han comunicado los resultados de algunos ensayos clínico en los que se evaluó la eficacia y tolerancia de pregabalina en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. En general la eficacia resultó superior a la del placebo, comparable o incluso superior en alguna de las variables, a la de las benzodiacepinas (alprazolam/lorazepam), sin evidenciarse diferencias en la eficacia cuando pregabalina se administró en dos o en tres tomas diarias. La eficacia del fármaco fue evidente ya en la primera semana.

Efectos adversos

Estudios de seguridad de pregabalina que han incluido más de 9.000 pacientes que recibieron pregabalina, de los que más de 5.000 participaron en ensayos con diseño doble ciego controlados con placebo, señalan que las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia que en general, fueron de intensidad de leve a moderada.

La incidencia de abandono a causa de reacciones adversas fue de 13% para pacientes que recibieron pregabalina y del 7% para los que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia^{14,15}.

En la Tabla 2 se describen los efectos adversos relacionados con este fármacos, con una frecuencia superior al 0,01%.

Intoxicación

La ingesta de 15 g no se ha asociado con efectos diferentes a esperables en relación con el perfil de efectos adversos. El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y además, debe valorar la previsible utilidad de la hemodiálisis¹³.

Indicaciones

Pregabalina ha sido aprobado para el tratamiento del dolor neuropático periférico en el adulto y en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria¹⁶⁻²².

Tabla 2. Reacciones adversas frecuentes (> de 0,01% de incidencia) observadas con pregabalina.

Reacciones adversas frecuentes de la pregabalina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Aumento del apetito

Trastornos psiquiátricos

Euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso

Mareos y somnolencia, ataxia, alteraciones de la concentración, coordinación anormal, deterioro de la memoria, temblor, disartria y parestesias

Trastornos oculares

Visión borrosa, diplopia

Trastornos del oído y laberinto

Vértigo

Trastornos gastrointestinales

Sequedad de boca, estreñimiento, vómitos y flatulencia.

Trastornos aparato reproductor

Disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal.

Otros

Aumento de peso

Contraindicaciones

La pregabalina está contraindicada en casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con deficiencia de la Lapp lactasa o con malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Precauciones

De acuerdo a la práctica clínica habitual, y con los efectos adversos asociados con la administración de este fármaco conviene recordar que el aumento de peso en el caso del paciente diabético puede precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

Además, y puesto que el tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada o se dediquen a otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades¹⁶.

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

Interacciones

La probabilidad de que pregabalina produzca interacciones con otros fármacos, es muy baja, debido a que no sufre metabo-

lismo y además, no se une a proteínas plasmáticas. Esta característica explica no se hayan observado interacciones farmacocinéticas relevantes que diferentes estudios in vivo, entre pregabalina y: fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina.

Además, los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no producen un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de pregabalina.

La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias.

Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxycodona y puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam^{14,15}.

Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el posible riesgo en seres humanos. Por tanto, no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Se desconoce si pregabalina se excreta en la leche materna humana; sin embargo, está presente en la leche de las ratas. Por tanto, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con pregabalina¹⁵.

Posología, nombre comercial y forma de administración

La dosis recomendada es de 150-600 mg al día, administradas en dos o tres tomas por vía oral. Se puede administrar junto con alimentos.

En el tratamiento del dolor neuropático se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerancia individual de cada paciente, la dosificación se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.

En el tratamiento de la epilepsia se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerancia individual cada paciente, la dosificación se puede incrementar hasta 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina, se deberá hacer de forma gradual durante un periodo de una semana.

La posología debe de ajustar en los pacientes que presentan una función renal alterada (Tabla 3). Así mismo, en pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria de pregabalina según su función renal y además, se debe administrar una dosis complementaria inmediatamente después de cada sesión de hemodiálisis.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con función hepática alterada.

Tabla 3. Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo a la función renal

Aclaramiento de creatinina (ClCr)ml/min	Dosis diaria total de pregabalina*		Posología
	Dosis inicial mg/día	Dosis máxima mg/día	
≥ 60	150	600	DVD o TVD
≥ 30 - < 60	75	300	DVD o TVD
≥ 15 - < 30	25-50	150	UVD o DVD
< 15	25	75	UVD
Dosis complementarias tras la hemodiálisis			
	25	100	Dosis única

*La dosis diaria total (mg/día) debe dividirse en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados.

UVD: una vez al día; DVD: dos veces al día; TVD: tres veces día.

Tabla 4. Presentaciones disponibles en España

LYRICA®

25mg 56 Cápsulas	23,86 €
75mg 14 Cápsulas	14,98 €
75mg 56 Cápsulas	60,03 €
150mg 56 Cápsulas	99,9 €
300mg 56 Cápsulas	143,88 €

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la pregabalina en niños menores de 12 años ni en adolescentes. No se recomienda el uso en niños.

Los pacientes ancianos pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal.

Pregabalina ha sido comercializado bajo la marca de Lyrica® (Tabla 4).

Conclusión

Pregabalina presenta un perfil farmacológico interesante compartiendo con su predecesor, gabapentina el mecanismo de acción, la buena tolerancia y la ausencia de riesgo de interacciones con otros fármacos. Sin embargo, este nuevo fármaco presenta como principales diferencias: mayor actividad en diferentes modelos in vitro e in vivo que Gabapentina, expresada por la necesidad de administrar menor dosis para conseguir el mismo efecto, la rapidez de instauración del efecto farmacológico, la presencia de una biodisponibilidad muy elevada e independiente de la dosis y por último, la posibilidad de administrarlo en dos dosis diarias. Estas parecen a priori ventajas de indudable interés sin que el coste económico (Tabla 4) suponga frente a otras opciones terapéuticas utilizadas ya en las mismas indicaciones, un factor disuasorio.

Bibliografía

1. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 6):13-8.

2. Huckle. Pregabalin (Pfizer). *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5: 82-9.
3. Laura-Horner BA, Pohl RB. Pregabalin: a new anxiolytic. *Expert Opinion Investig Drugs* 2003;12(4):663-72.
4. Gong HC, Hang J, Kohler W, Li L, Su TZ. Tissue-specific Expression and Gabapentin-Binding Properties of Calcium Channel alpha 2 subunit subtypes, Department of Molecular Sciences, Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor, MI 48105,USA.
5. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, Gothert M. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002;42:229-36.
6. Taylor CP, Vartanian MG, Yuen P, Bigge C, SuMAN-Chauhan N, Hill DR. Potent and stereospecific anticonvulsant activity of 3-isobutyl GABA relates to in vitro binding at a novel site labelled by tritiated gabapentin. *Epilepsy Res* 1993;14:11-5.
7. McClelland D, Evans RM, Barkworth L, Martin DJ, Scott RH. A study comparing the actions of gabapentin and pregabalin on the electrophysiological properties of cultured DRG neurones from neonatal rats. *BMC Pharmacol* 2004;4:14.
8. Kugler AR, Robbins JL, Strand JC, et al. Pregabalin overview: a novel CNS-active compound with anticonvulsant activity. Poster presented at the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Seattle, Washington, 2002.
9. Suman-chauhan N, Webdale L, Hill DR, Woodruff GN. Characterisation of (3H) gabapentin binding to a novel site in rat brain: homogenate binding studies. *Eur J Pharmacol* 1993;244: 293-301.
10. Taylor CP. Meeting report: The biology and pharmacology of calcium channel alpha-2-delta proteins. *CNS Drugs Reviews* 2004;10:159-64.
11. Busch JA, Strand JC, Posvar EL, et al. Pregabalin (CI-1008) single-dose pharmacokinetics and safety/tolerante in healthy subjects alter oral administration of pregabalin solution or capsule doses. *Epilepsia* 1998;1939(Suppl. 6):58.
12. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendation. *Arch Neurol* 2003;60:1524-34.
13. Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, et al. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 2003;43:227-83.
14. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs* 2004;64:2813-20.
15. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005;65:111-8.
16. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patient with postherpetic neuralgia: results of a randomised, placebo controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26-35.
17. Van Seventer R, Bladin C, Hoggart B, et al. Pregabalin dosed twice a day(BID) efficaciously and safely treats neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia. *J Pain* 2004;5(Suppl. 1):58.
18. Van Seventer R, Feister H, Young Jr JP, et al. Pregabalin dosed twice daily improves health-related quality of life in patients with postherpetic neuralgia (abstract no P1371). 8th Congress of the European Federation of Neurological Sciences. Paris 2004.
19. Kanazi GE, Johnson RW, Dworkin RH, Treatment of postherpetic neuralgia: an update. *Drugs* 2000;59:1113-26.
20. Warner G, Figgitt DP. Pregabalin: as adjunctive treatment of partial seizures. *CNS Drugs* 2005;19(3):265-72; Discussion: 273-4.
21. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274-83.
22. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA; Pregabalin 1008-1009 Study Group. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005;64:475-80.
23. Lauria-Horner BA, Pohl RB. Pregabalin: a new anxiolytic. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:663-72.