



## **Alerta farmacovigilancia**

### **Pregabalina y Gabapentina:**

### **Notificación de seguridad - Advertencias mejoradas en relación con el abuso y la dependencia.**

Br. Alex Edelman, Dr. Stefano Fabbiani, Dra. Florencia Galarraga.

El 1º de febrero de 2021 la agencia reguladora de medicamentos australiana (*Therapeutic Goods Administration*, TGA por sus siglas en inglés) emitió una alerta acerca de la inclusión de avisos de seguridad o "boxed warnings" en fichas técnicas y prospectos de pregabalina y gabapentina, ambos fármacos con riesgo potencial de dependencia y abuso. Los mismos podrían generar riesgo de efectos adversos serios, incluyendo riesgo de vida. Este riesgo se ve aumentado si estos fármacos se administran concomitantemente con otras medicaciones con efecto sedativo.<sup>(1)</sup>

Tanto gabapentina como pregabalina son análogos estructurales del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Fueron diseñados originalmente por su similitud estructural con el GABA con el propósito de actuar sobre el receptor  $GABA_A$ , en la búsqueda de un efecto anticonvulsivante, sin embargo, ninguna de ellas tienen efecto sobre el sistema GABAérgico. Logran sus efectos farmacológicos mediante otro mecanismo de acción, mediante la unión al canal de  $Ca^{2+}$  de las subunidades  $\alpha 2\delta$  (alfa-2-delta) de los canales de  $Ca^{2+}$  voltaje dependientes pre-sinápticos, bloqueándolos e inhibiendo así la liberación de neurotransmisores excitatorios. Tienen además de un efecto anticonvulsivante y un rol en el tratamiento del dolor neuropático.<sup>(5)(6)</sup>

La biodisponibilidad oral de pregabalina (>90%) es mayor que la de gabapentina (~60%), aunque la absorción de ninguno de estos fármacos se ve afectado por la administración con alimentos. No sufren metabolización en el ser humano, no se unen a proteínas plasmáticas y se excretan sin cambios en la orina. La vida media de eliminación aproximada es de 6 horas para ambos fármacos y por ser su excreción exclusivamente renal precisan ajuste en insuficiencia renal.

Entre los efectos adversos más frecuentes que producen se encuentran: somnolencia, mareos, ataxia, fatiga y otros síntomas relacionados, estos efectos secundarios pueden afectar la capacidad del individuo para manejar máquinas o conducir, especialmente cuando se inicia el tratamiento o cuando se aumenta la dosis.

Como efectos secundarios más graves se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad severas como angioedema, aparición de pensamientos suicidas, potencial de abuso con la medicación, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca congestiva (muchos de estos efectos adversos fueron reportados post-comercialización).<sup>(2,3,4)</sup>

Gabapentina se encuentra aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para su uso como terapia combinada en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y niños a partir de los 6 años, también está indicada como monoterapia en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de los 12 años. Además gabapentina está aprobada para el tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos como la neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia post-herpética.<sup>(5)</sup>

Pregabalina está aprobada por la AEMPS para el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos, en el tratamiento combinado de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria en adultos y para el trastorno de ansiedad generalizada en adultos.<sup>(6)</sup>

En Uruguay gabapentina se encuentra incluida en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) indicada para el tratamiento de crisis parciales y el tratamiento del dolor neuropático por vía oral, debe prescribirse por el especialista en asistencia ambulatoria y entra dentro de la categoría medicamentos de venta bajo receta de profesional autorizado según el decreto N° 18/989. Se distribuye bajo cápsulas de 300 mg y 400 mg y bajo la forma de comprimidos de 300 mg. Pregabalina no se encuentra incluida en el FTM, su venta está controlada mediante receta profesional, se comercializa en presentaciones de cápsulas de 25, 75, 150 y 300 mg y en comprimidos de 25, 75 y 150 mg.<sup>(7)</sup>

Los riesgos asociados al uso de gabapentinoides ya son conocidos. La Agencia Reguladora de medicamentos del Reino Unido (MHRA, por su sigla en inglés), clasificó en 2018 a estos fármacos como de clase C, por presentar riesgo de adicción y dependencia, por lo que su comercialización o posesión ilegal implica penalizaciones.<sup>(8)</sup>

Adicionalmente, un artículo publicado en la *Medical Journal of Australia* en 2018 que estudió información obtenida de llamadas a ambulancias en el período de 2012 a 2017 encontró un aumento de 10 veces en la frecuencia de necesidad de atención vinculada a casos por mal uso de pregabalina (0.28 casos cada 100 000 habitantes a 3.32 casos cada 100 000 habitantes desde 2012), dónde se halló que en el 68% de los casos se administraba en combinación con otros medicamentos sedantes y el 39% de los casos fueron intentos de suicidio.<sup>(9)</sup>

La FDA publicó en 2019 una alerta al respecto de la aparición de problemas respiratorios graves con el uso de gabapentinoides, en particular en pacientes de riesgo, dentro de los que se incluyen personas con historial de abuso de sustancias y uso concomitante de otros fármacos con propiedades sedativas. La probabilidad de que estos efectos graves sucedan es más alta cuando existe uso irracional o abuso de esta medicación. En esa instancia se realizan recomendaciones para el uso de gabapentinoides entre las que se destacan:<sup>(10)</sup>

- Comenzar el tratamiento a la menor dosis posible y monitorizar efectos adversos respiratorios.
- Monitorizar de forma estrecha a adultos mayores con enfermedades respiratorias.
- Evitar el uso concomitante de opioides, benzodiazepinas, antipsicóticos, antihistamínicos, y cualquier otro depresor del Sistema Nervioso Central.
- Informar a los pacientes acerca de los potenciales riesgos y consultar.

La TGA ya había notificado acerca de la seguridad de estos fármacos con anterioridad. En 2014 la misma agencia publicó una alerta de seguridad sobre evaluar la aparición de depresión o conductas suicidas en pacientes recibiendo pregabalina. Posteriormente en 2016 se asoció a 105 con el uso de pregabalina en comparación con 2013, la gran mayoría de estas muertes se consideraron involuntarias.

La base de datos de reportes de notificación de efectos adversos de la TGA, al mes de enero de 2021 tenía 184 y 18 reportes de pregabalina y gabapentina, respectivamente, relacionados con el mal uso, abuso o dependencia de estos fármacos. De 111 casos fatales que se registraron, en 110 se identificó a pregabalina como el medicamento sospechoso, sin poderse establecer causalidad.<sup>(1)</sup> Debido a estas alarmantes cifras la TGA emite esta alerta la cual recomienda a los profesionales de la salud a tener más cuidado a la hora de prescribir pregabalina o gabapentina tanto a pacientes con historial de abuso de sustancias. Es destacable que la alerta surge de una base de datos de reportes de efectos adversos que no permite determinar fielmente una asociación causal pero la gravedad del efecto adverso es la que amerita mantener la precaución del uso de estos fármacos hasta el advenimiento de evidencia más concluyente.

Por tanto la TGA aconseja aumentar la monitorización en pacientes que ya estén recibiendo estos fármacos y realizarla periódicamente en aquellos en los cuales el tratamiento fue recientemente implementado.

El uso de gabapentinoides requiere especial precaución cuando se combinan con otros fármacos sedativos (por ejemplo, opioides), se sugiere mantener las dosis mínimas para adquirir el efecto terapéutico deseado durante la duración del tratamiento.

Se han observado además síntomas de retirada del medicamento, entre los cuales se destacan insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, hiperhidrosis y diarrea. La discontinuación del medicamento debe hacerse gradualmente con una duración de al menos 1 semana con cada cambio de dosis.

En resumen, a pesar de que surgieron como fármacos “más inocuos” en comparación a otros antiepilépticos, gabapentina y pregabalina pueden llegar a producir conductas y accidentes potencialmente mortales especialmente si se toman junto a otros fármacos con efecto sedativo. Es importante resaltar además que son medicamentos con gran uso en otras patologías diferentes a la epilepsia, como por ejemplo en el tratamiento de pacientes con dolor crónico donde muchas veces, tanto de forma crónica como aguda, se pueden asociar fármacos con efecto sedante, siendo esté un ejemplo de un posible aumento del riesgo.

Desde el Departamento de Farmacología y Terapéutica se insta a realizar una evaluación de la necesidad de uso a la hora de prescribir gabapentina o pregabalina

independientemente de la patología a tratar y en caso de hacerlo realizar una prescripción racional, teniendo especial cuidado de la administración concomitante con otra medicación sedante, particularmente en adultos mayores, pacientes con función renal alterada o en aquellos con historial de abuso o dependencia de medicamentos. Asimismo es relevante explicar a la hora de la prescripción la posible aparición de estos efectos adversos y educar haciendo énfasis en medidas de prevención de riesgos.

### **Bibliografía:**

1. Australian Government Department of Health. Therapeutic Goods Administration. Pregabalin and gabapentin [Internet]. Gov.au. [citado el 14 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/alert/pregabalin-and-gabapentin>
2. Gabapentin: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. go.drugbank.com. [citado el 14 de mayo de 2021] <https://go.drugbank.com/drugs/DB00996>
3. Pregabalin [Internet]. go.drugbank.com. [citado el 14 de mayo de 2021] <https://go.drugbank.com/drugs/DB00230>
4. Laurence L. Brunton. (2018). Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la Terapéutica. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V.
5. FICHA TÉCNICA GABAPENTINA [Internet]. Cima.aemps.es. 2019 [Citado el 22 de Abril de 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69823/FT\\_69823.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69823/FT_69823.pdf)
6. FICHA TÉCNICA PREGABALINA [Internet]. Cima.aemps.es. 2020 [Citado el 22 de Abril de 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83473/FT\\_83473.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83473/FT_83473.pdf)
7. Listado Medicamentos [Internet]. Listado Medicamentos.msp.gub.uy. [Citado el 22 de Abril de 2021]. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
8. Pregabalin (Lyrica), gabapentin (Neurontin) and risk of abuse and dependence: new scheduling requirements from 1 April [Internet]. Gov.uk. 2019. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/pregabalin-lyrica-gabapentin-neurontin-and-risk-of-abuse-and-dependence-new-scheduling-requirements-from-1-april>
9. Rose Crossin., et al. Pregabalin misuse-related ambulance attendances in Victoria, 2012–2017: characteristics of patients and attendances. Med J Aust 2019 Feb;210(2):75-79. doi: 10.5694/mja2.12036.
10. De Santis A, Galarraga. F. Alerta de Seguridad: Problemas Respiratorios Graves con el Uso de Gabapentinoides. 2020. Disponible en: [http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com\\_content&task=view&id=271&Itemid=87](http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=271&Itemid=87)