



RIESGOS E INCERTIDUMBRES DE LOS GABAPENTINOIDES

INTRODUCCIÓN El consumo de gabapentinoides se ha incrementado en los últimos años. Además de su uso en indicaciones autorizadas (epilepsia, dolor neuropático periférico en adultos, neuropatía diabética, neuralgia post-herpética y ansiedad), es frecuente su utilización en indicaciones no autorizadas como dolor lumbar, fibromialgia, migraña, o síndrome de piernas inquietas, entre otras. No están exentos de riesgos, destacando el de depresión respiratoria al combinarlos con otros depresores del sistema nervioso central, la aparición de ideas de suicidio, el abuso y la adicción. **OBJETIVO** Revisar la evidencia sobre los distintos usos de los gabapentinoides (excluyendo la epilepsia) y sus riesgos asociados. **MÉTODOS** Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica en Tripdatabase y Dynamed, y de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales en Pubmed para analizar la evidencia disponible de dichos fármacos en las distintas indicaciones en las que han sido utilizados. Se utilizó la base de datos de dispensación de recetas del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O) para obtener datos acerca del consumo de gabapentinoides en Navarra. **CONCLUSIONES** No se recomienda el uso de gabapentinoides en indicaciones no autorizadas debido a la falta de evidencia clínica consistente y sus posibles riesgos (sedación, mareos o depresión respiratoria). Se proponen pautas para la prescripción segura de gabapentinoides.

NATALIA ALZUETA¹ | PATRICIA GARCÍA¹ | IRATI IRIGOYEN²

(1) Servicio de Asesoría e Información del Medicamento. Subdirección de Farmacia y Prestaciones

(2) Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Navarra
Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Bol Inf Farmacoter Navar. 2021;29(2):1-14
<https://doi.org/10.54095/BITN20212902>



ACCESO ABIERTO

índice

[Introducción](#)

[Gabapentinoides en el dolor neuropático](#)

[Pregabalina en el trastorno de la ansiedad generalizada](#)

[Gabapentinoides en indicaciones fuera de ficha técnica](#)

- > Fibromialgia
- > Profilaxis de la migraña
- > Dolor lumbar
- > Síndrome de piernas inquietas
- > Temblor esencial
- > Prevención del dolor postoperatorio
- > Tratamiento de los sofocos posmenopáusicos

[Riesgos asociados a los gabapentinoides](#)

- > Riesgo de depresión respiratoria al combinarlos con otros depresores del Sistema Nervioso Central

[Riesgo de abuso y adicción](#)

[Prescripción segura de gabapentinoides](#)

[Deprescripción de gabapentinoides](#)

[Evolución del consumo y adecuación de los tratamientos en la Comunidad Foral de Navarra](#)

[Conclusiones](#)

[Referencias](#)

Introducción

Gabapentina y pregabalina, los dos gabapentinoides comercializados en España hasta la fecha, además de la de epilepsia, tienen autorizadas las indicaciones de tratamiento en el dolor neuropático periférico en adultos, neuropatía diabética y neuralgia post-herpética^{1,2}. La pregabalina también tiene la de trastorno de ansiedad generalizada en adultos². En Estados Unidos y Japón, además, está comercializado el profármaco de gabapentina: gabapentina enacarbil. El papel de estos fármacos como tratamiento adyuvante en la epilepsia no será abordado en este boletín.

Existe un consumo ampliamente extendido de estos fármacos, incluyendo su uso en indicaciones no autorizadas como dolor lumbar, fibromialgia, migraña, o síndrome de piernas inquietas, entre otros. Las posibles causas de esto son la promoción por parte de la industria farmacéutica de su uso en indicaciones no autorizadas, las estrategias para evitar el consumo de fármacos opioides en el dolor crónico o las estrategias enfocadas a disminuir el uso de benzodiazepinas³.

Son conocidas las sentencias que Pfizer asumió (en el 2004 y 2014) porque la compañía anterior (Warner-Lambert, adquirida por Pfizer en el año 2000) y una unidad de la misma (Parke-Davis) había promocionado masivamente durante los años 90 el uso de gabapentina en el tratamiento del dolor (cuando todavía no tenía la indicación aprobada), enfermedades psiquiátricas, migraña y otros usos fuera de indicación^{4,5}. En el año 2009 ocurrió lo mismo con la pregabalina⁶.

A pesar de que se han comunicado diversas alertas durante los últimos años y que el riesgo de abuso asociado a los gabapentinoides es cada vez más conocido, sorprendentemente, el consumo de los mismos sigue en aumento.

Este boletín tiene como objetivo revisar la evidencia sobre los distintos usos de los gabapentinoides (excluyendo la epilepsia) y sus riesgos asociados. Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica en Tripdatabase y Dynamed, y de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales en Pubmed para analizar la evidencia disponible de dichos fármacos en las distintas indicaciones en las que han sido utilizados.

El consumo de los gabapentinoides ha ido aumentando en los últimos años

Gabapentinoides en el dolor neuropático

La guía NICE sobre el tratamiento del dolor neuropático (2020), recomienda emplear amitriptilina, gabapentina o duloxetina como primera opción⁷.

Sin embargo, el tratamiento farmacológico del dolor neuropático está lejos de considerarse satisfactorio, ya que la proporción de pacientes que obtienen una mejoría significativa del dolor (definida como una disminución de la intensidad del dolor de al menos un 50%) es baja. Teniendo en cuenta el efecto placebo (11-30%), solo un 9-25% de pacientes mejora el dolor con alguna alternativa farmacológica, siendo el porcentaje de fracaso entre un 52-70%⁸.

Los resultados de la revisión Cochrane sobre el uso de pregabalina en el dolor neuropático confirman que el uso de pregabalina aumenta de manera estadísticamente significativa el número de pacientes que obtienen una mejoría del dolor que se considera clínicamente relevante, cuando se compara con placebo, como puede observarse en la tabla 1 y en la figura 1⁹. Por su parte, la gabapentina también reduce el dolor en pacientes con neuralgia post-herpética y neuropatía diabética, tal y como se muestra en la tabla 2 y en la figura 2¹⁰.

Cuatro de cada 10 personas que toman pregabalina (600 mg/día) y tres de cada 10 personas que toman gabapentina (≥ 1800 mg/día) durante ocho semanas o más logran al menos una disminución del 50% en la intensidad de dolor neuropático (post-herpético o neuropatía diabética)¹¹.



Tabla 1. Comparación de la eficacia de distintas dosis de pregabalina vs. placebo en neuralgia post-herpética y neuropatía diabética.

Indicación	Variable	Pregabalina 300 mg/día	Placebo	RR (IC95%) NNT (IC95%)	Pregabalina 600 mg/día	Placebo	RR (IC95%) NNT (IC95%)
Neuralgia post-herpética	Disminución intensidad del dolor ≥30%	50%	25%	2,1 (1,6-2,6) 4 (3-6)	62%	24%	2,5 (2,0-3,2) 3 (2-4)
	Disminución intensidad del dolor ≥50%	32%	13%	2,5 (1,9-3,4) 6 (4-8)	41%	15%	2,7 (2,0-3,5) 4 (3-6)
Neuropatía periférica diabética	Disminución intensidad del dolor ≥30%	47%	42%	1,1 (1,01-1,2) 22 (12-200)	63%	52%	1,2 (1,04-1,4) 10 (6-41)
	Disminución intensidad del dolor ≥50%	31%	24%	1,3 (1,2-1,5) 22 (12-200)	41%	28%	1,4 (1,2-1,7) 8 (5-14)

Figura 1. Reducción de la intensidad del dolor de ≥50% con pregabalina en neuralgia post-herpética y neuropatía diabética.

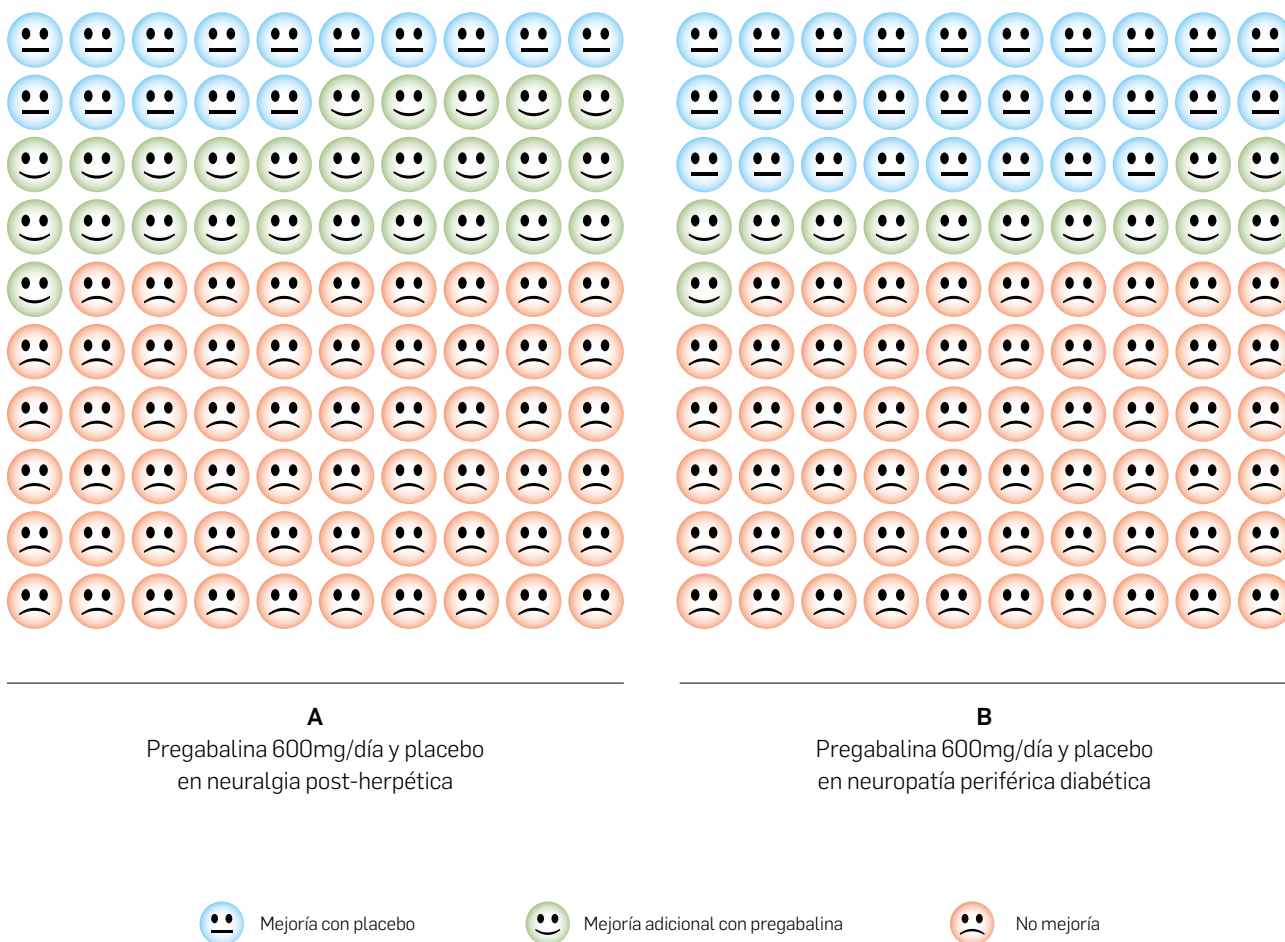
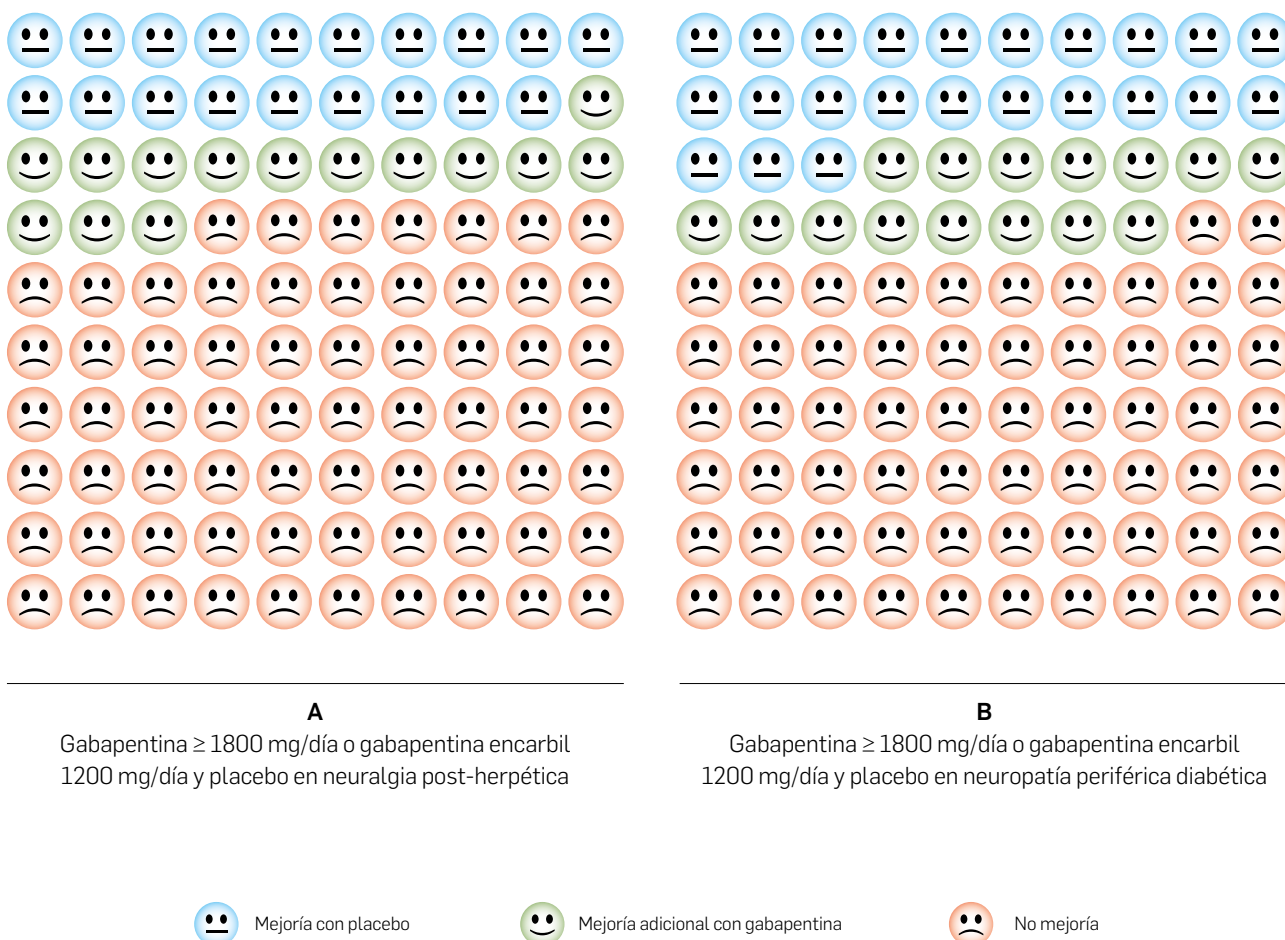


Tabla 2. Comparación de la eficacia de gabapentina (gabapentina ≥ 1800 mg/día o gabapentina encarbil 1200 mg/día) vs. placebo en neuralgia post-herpética y neuropatía diabética.

Indicación	Variable	Gabapentina	Placebo	RR (IC95%) NNT (IC95%)
Neuralgia post-herpética	Disminución intensidad del dolor $\geq 50\%$	33%	19%	1,7 (1,4-2,0) 7 (6-9)
	Impresión global del paciente de mejoría grande o muy grande	39%	29%	1,3 (1,2-1,5) 10 (7-16)
Neuropatía periférica diabética	Disminución intensidad del dolor $\geq 50\%$	38%	23%	1,7 (1,4-2,0) 7 (5-10)
	Disminución intensidad del dolor $\geq 30\%$ o mejoría importante en la escala PGIC	52%	37%	1,4 (1,3-1,6) 7 (5-10)

PGIC: Patient Global Impression of Change.

Figura 2. Reducción de la intensidad del dolor de $\geq 50\%$ con gabapentina en neuralgia post-herpética y neuropatía diabética.



Pregabalina en el trastorno de la ansiedad generalizada

Se estima que uno de cada cuatro pacientes con diagnóstico de trastorno de la ansiedad generalizada no responde adecuadamente al tratamiento de primera línea con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)¹².

La pregabalina está indicada en ansiedad generalizada pero no se considera un tratamiento de primera elección¹³.

En los ensayos clínicos controlados que llevaron a la aprobación de la indicación, el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los que recibieron placebo mejoraron la puntuación total de la Escala de Hamilton para la Ansiedad (HAM-A) en al menos un 50% desde la visita basal hasta la finalización del estudio a las 4-6 semanas¹⁴.

En una revisión sistemática posterior, la pregabalina fue superior a placebo en la reducción de síntomas según la escala HAM-A (diferencia de medias estandarizada (DME) 0,37; IC95%: 0,30 a 0,44). Sin embargo no se observaron diferencias al compararla con benzodiazepinas¹⁵.

Otra revisión sistemática que comparaba la eficacia y aceptabilidad (finalización de la terapia por cualquier causa) entre diferentes opciones terapéuticas, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre pregabalina y el resto de opciones terapéuticas en términos de eficacia y mostró una mayor aceptabilidad respecto a quetiapina o tiagabina, pero fue similar a sertralina¹².

Por tanto, la pregabalina es eficaz en el tratamiento a corto plazo de los síntomas del trastorno de la ansiedad generalizada, aunque la magnitud del efecto es moderada y comparable con otros fármacos de primera elección. No hay datos de su eficacia en caso de fracaso o intolerancia a otros tratamientos.

Gabapentinoides en indicaciones fuera de ficha técnica

Fibromialgia

Además del dolor crónico generalizado, la fibromialgia se acompaña de otros síntomas como alteraciones del sueño, fatiga y depresión. Habitualmente los pacientes afectados por fibromialgia presentan altos niveles de discapacidad y mala calidad de vida, así como un alto consumo de fármacos^{16,17}.

En el momento actual en España no hay ningún tratamiento autorizado para esta indicación. El dolor en estos pacientes es de difícil manejo y para tratarlo suelen emplearse diversos fármacos como IRSN, amitriptilina, gabapentinoides o combinaciones de los mismos¹⁶.

La pregabalina tiene la indicación de fibromialgia en EEUU¹⁸. Sin embargo, en el año 2009 la EMA rechazó la indicación de pregabalina en fibromialgia por diferentes motivos: se consideró que existía falta de eficacia, ya que no se observaba beneficio en la reducción de la intensidad del dolor ni mejoría de la capacidad funcional, la eficacia no se mantenía en el tiempo y por tanto, se concluyó que el balance beneficio/riesgo era desfavorable¹⁹.

Una revisión Cochrane concluyó que la pregabalina aumentaba de manera significativa el número de pacientes que obtuvieron una reducción de la intensidad del dolor de al menos el 50% respecto a placebo (RR:1,8; IC95%:1,4 a 2,1) y una reducción del dolor de al menos el 30% (RR 1,5; IC95%: 1,37 a 1,7), tal y como se puede observar en la tabla 3 y en la figura 3²⁰.

La última revisión Cochrane sobre el uso de gabapentina en fibromialgia incluyó únicamente un estudio de muy baja calidad con 150 pacientes durante 12 semanas. Los resultados que obtuvieron fueron los siguientes: el 49% de los pacientes con gabapentina obtuvieron una reducción del dolor de al menos un 30% respecto al valor inicial (el 31% de los pacientes en el grupo placebo). No se pudo analizar la eficacia en la reducción de la intensidad del dolor de al menos el 50% porque no se informó del resultado al final del estudio. Doce participantes del grupo de gabapentina (16%) y siete del grupo placebo (9%) abandonaron el estudio debido a eventos adversos²¹.

Profilaxis de la migraña

Una revisión Cochrane realizada en 2013 en la que se incluyeron cinco ensayos clínicos aleatorizados de gabapentina y gabapentina enacarbil concluyó que ninguno fue eficaz para la prevención de la migraña episódica en adultos²². Además, debido a los efectos adversos que habitualmente se asocian con el uso de gabapentina (mareos y somnolencia), no se recomienda su utilización en la práctica habitual.

Estudios recientes han descartado la utilidad de gabapentina para el tratamiento preventivo de la migraña episódica, por lo que no se recomienda en esta situación²³.

No se han encontrado estudios con pregabalina en la profilaxis de migraña.



Tabla 3. Comparación de la eficacia de pregabalina vs. placebo en fibromialgia.

Indicación	Variable	Pregabalina	Placebo	RR (IC95%) NNT (IC95%)
Fibromialgia	Disminución intensidad del dolor $\geq 50\%$	24%	14%	1,8 (1,4-2,1) 10 (7-15)
	Disminución intensidad del dolor $\geq 30\%$	43%	29%	1,5 (1,4-1,7) 7 (5-10)

Figura 3. Reducción de la intensidad del dolor de $\geq 50\%$ con pregabalina en fibromialgia.



Dolor lumbar

El uso de gabapentinoides en el dolor lumbar se ha incrementado en los últimos años. Un metanálisis de ocho ensayos clínicos que incluía 687 pacientes evaluó el uso de gabapentinoides para el tratamiento del dolor lumbar crónico²⁴. Para el análisis, los estudios se organizaron en tres grupos:

- Tres estudios de gabapentina frente a placebo
- Dos estudios de pregabalina frente a un comparador activo
- Tres estudios de pregabalina como coadyuvante

Los estudios incluidos son de baja calidad metodológica. No se encontraron estudios de pregabalina comparada con placebo.

El dolor fue valorado mediante la escala NRS (Numeric Pain Rating scale). Se trata de una escala numérica de 11 puntos (0-10) y considera una diferencia clínicamente relevante la reducción de 2 o más puntos. En el caso de gabapentina, se observó que no mejoró el dolor en comparación con placebo, y dio lugar a un mayor número de efectos adversos como mareo (RR: 1,99; IC95% 1,17 a 3,37), fatiga (RR: 1,85; IC95%: 1,12 a 3,05) y visión borrosa (RR:5,72; IC95%: 1,94 a 16,91).

En cuanto a pregabalina, al compararla con un comparador activo (amitriptilina, celecoxib o tramadol/paracetamol), este último fue más eficaz que pregabalina en el alivio del dolor (diferencia de medias: 0,42 unidades; IC 95%: 0,20 a 0,64).

El último grupo de estudios comparaba la pregabalina como terapia adyuvante junto con buprenorfina, tapentadol o celecoxib frente al uso del analgésico solo. Se trata de un grupo de estudios muy heterogéneo ($I^2=77%$) con un bajo número de pacientes por lo que no es posible sacar conclusiones.

En pacientes con radiculopatía crónica, la pregabalina y la gabapentina tampoco han demostrado ser efectivos en la reducción del dolor o la discapacidad²⁵.

Síndrome de piernas inquietas

En la actualidad, los tratamientos autorizados en España para el síndrome de piernas inquietas idiopático (SPI) son los agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol y rotigotina). En nuestro país ningún gabapentinoide tiene esta indicación, sin embargo, en Estados Unidos la gabapentina enacarbil está indicada para SPI.

En 2017, se publicó un metanálisis en red²⁶ que evaluó el uso de agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol y rotigotina) frente a gabapentinoides (gabapentina enacarbil, pregabalina) en pacientes con SPI primario de moderado a grave. Para analizar las variaciones en

No se recomienda el uso de gabapentinoides en indicaciones no autorizadas

la escala de evaluación del SPI (IRLS) se incluyeron 35 estudios con un total de 7.333 pacientes. Según la puntuación de IRLS, la gravedad de los síntomas se clasifica como leve (0-15 puntos), moderada (16-25 puntos) o grave (26-40 puntos), y una diferencia en más de tres puntos en la IRLS se considera clínicamente significativa²⁷. Todos los tratamientos fueron superiores a placebo, mostrando una diferencia en IRLS para pregabalina de -5,20 (IC95%: -6,91 a -3,49), con datos muy similares para gabapentina enacarbil y rotigotina. No se encontraron diferencias significativas cuando se compararon los tratamientos activos entre sí.

Para analizar la variable de impresión global clínica de mejoría (CGI-I) se incluyeron 24 estudios con un total de 5.137 pacientes. Todos los tratamientos fueron superiores a placebo, mostrando los mejores resultados gabapentina enacarbil y rotigotina. (OR: 5,68; IC95%: 4,14 a 7,21) y (OR: 4,68; IC95%: 2,87 a 6,49), respectivamente. Gabapentina enacarbil mostró una mejora significativa en la variable CGI-I respecto a ropinirol (OR: 3,21; IC95%: 1,21 a 5,34), sin encontrarse diferencias entre el resto de tratamientos activos²⁶.

Los efectos adversos más frecuentemente notificados en los estudios de gabapentina enacarbil y pregabalina fueron mareo y somnolencia, mientras que en los estudios de agonistas dopaminérgicos fueron migraña y náuseas²⁶.

Los gabapentinoides en el tratamiento del SPI podrían constituir una alternativa a los agonistas dopaminérgicos cuando éstos fracasan o no se toleran, particularmente en aquellos pacientes que padecen otras comorbilidades frecuentes del SPI como dolor, ansiedad o insomnio, siempre teniendo en cuenta los efectos adversos esperables asociados al uso de estos fármacos²⁸.

Temblor esencial

El temblor esencial es uno de los trastornos del movimiento más frecuentes. El tratamiento de elección son los betabloqueantes. Sin embargo, se ha sugerido que la gabapentina y la pregabalina podrían ser una alternativa, aunque hay dudas acerca de su eficacia y seguridad.



Los estudios disponibles que evalúan el uso de gabapentina o pregabalina en el tratamiento del temblor esencial, incluyeron pocos pacientes y no se pueden sacar conclusiones de ellos dado que la calidad de la evidencia es muy baja²⁹.

No hay evidencia que apoye el uso de gabapentinoides en temblor esencial.

Prevención del dolor postoperatorio

Los gabapentinoides están incluidos en la escalera analgésica de la OMS como coadyuvantes en el tratamiento del dolor.

Se ha propuesto su uso en analgesia postoperatoria, con el fin de intentar reducir las dosis de opioides. Sin embargo, cuando se administran de forma conjunta se pueden ver potenciados los efectos adversos a nivel del sistema nervioso central y depresión respiratoria³⁰.

En una revisión sistemática de 281 ensayos clínicos que incluía 24.682 pacientes que se sometieron a varios tipos de cirugía se encontró que el uso de gabapentina o pregabalina no dio lugar a diferencias clínicamente relevantes en el dolor postoperatorio comparado con placebo³¹. El uso de gabapentinoides se asoció con un menor riesgo de náuseas y vómitos postoperatorios, pero con más mareos y alteraciones visuales.

Por tanto, en el momento actual no hay evidencias sobre su uso en la prevención del dolor postoperatorio.

Tratamiento de los sofocos posmenopáusicos

Los síntomas vasomotores son comunes entre las mujeres con menopausia. Se han realizado estudios que analizan los efectos de gabapentina y pregabalina

como opciones de tratamiento no hormonal en mujeres posmenopáusicas.

En una revisión sistemática en la que se incluyeron 21 ensayos clínicos aleatorizados, 19 con gabapentina y dos con pregabalina, con resultados de 3.519 mujeres posmenopáusicas, se realizaron diferentes metanálisis para evaluar las distintas intervenciones. Se observó que el tratamiento con gabapentina durante 4 a 12 semanas redujo la frecuencia de sofocos frente a placebo o vitamina E [(DM: -1,62; IC95%: -1,98 a -1,26) a las 4 semanas; (DM: -2,77; IC95%: -4,29 a -1,24) a las 12 semanas]. No hubo diferencias en la reducción de la duración de los sofocos. La calidad de los ensayos incluidos se clasificó de baja a moderada. Los estrógenos resultaron ser más eficaces que gabapentina en la reducción de la frecuencia de sofocos (DM: 1,11; IC95%: 0,69 a 1,52 a las 4 semanas) pero el número de estudios fue limitado y se clasificaron como de baja calidad. No se pudo comparar gabapentina con antidepresivos, ni sacar conclusiones con pregabalina, debido al limitado número de estudios y la heterogeneidad de los mismos³².

Los principales efectos adversos de gabapentina fueron mareos, somnolencia y migraña, significativos frente a placebo, lo que conllevó una mayor tasa de abandonos en el grupo de gabapentina³².

No hay suficiente evidencia que apoye el uso de gabapentinoides en el tratamiento de los sofocos postmenopáusicos.

Como se ha explicado, en la mayoría de las indicaciones propuestas (tabla 4), no se recomienda el uso de gabapentinoides debido a la falta de evidencia clínica consistente y sus posibles riesgos (sedación, mareos o depresión respiratoria).



Tabla 4. Resumen de la evidencia disponible sobre las indicaciones fuera de ficha técnica en España.

Uso fuera de ficha técnica	Evidencia	Comentarios
Fibromialgia	X	Pregabalina: autorizada por FDA. EMA balance beneficio/riesgo desfavorable
Profilaxis de la migraña	X	
Dolor lumbar	X	
Síndrome de piernas inquietas	✓	Gabapentina enacarbil: autorizado por FDA tras fracaso a agonistas dopaminérgicos
Temblor esencial	X	
Prevención del dolor postoperatorio	X	
Sofocos postmenopáusicos	X	

Riesgos asociados a los gabapentinoides

Los efectos adversos más comunes de la pregabalina son somnolencia, mareo, ataxia, aumento de peso, edema periférico, visión borrosa, diplopía y dolor de cabeza¹. La gabapentina aumenta la somnolencia, mareo, confusión, ataxia, aturdimiento, letargia y edema².

Estos efectos adversos son más frecuentes cuando se utilizan a dosis altas. Sin embargo, las dosis altas no mejoran el alivio del dolor. Además, los pacientes frágiles, con insuficiencia renal o que utilizan otros fármacos depresores del sistema nervioso central o alcohol, son más susceptibles de presentar más efectos adversos y de mayor gravedad³³.

Durante la experiencia post-comercialización se notificaron casos de edemas e insuficiencia cardiaca congestiva en algunos pacientes que recibían pregabalina. Estas reacciones se observaron sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) y con enfermedad cardiovascular, revirtiendo tras la suspensión del tratamiento^{1,10}.

La hiponatremia es otro efecto adverso relacionado con el uso de gabapentinoides^{34,35,36}. Según los datos recogidos en EudraVigilance³⁷ se han registrado 151 casos de hiponatremia asociada a pregabalina y 146 a gabapentina. Al administrarse de forma concomitante con otros fármacos que habitualmente producen hiponatremia (como inhibidores de la recaptación de serotonina, diuréticos, etc..) este efecto adverso puede verse potenciado. Es importante tenerlo en cuenta en pacientes de edad avanzada y polimedicados.

Estos fármacos también se han relacionado con depresión, trastornos del comportamiento e ideación suicida. En una cohorte sueca de 191.973 pacientes tratados con gabapentinoides se observó que el 5,2% de ellos fueron tratados por comportamientos suicidas o se suicidaron. Los gabapentinoides se asociaron con un aumento del riesgo de suicidio (HR: 1,26; IC95%: 1,2 a 1,32), sobredosis involuntaria (HR: 1,24; IC95%: 1,19 a 1,28), lesiones corporales (HR: 1,22; IC95%: 1,2 a 1,32) y accidentes de tráfico (HR: 1,12; IC95%: 1,062 a 1,20)³⁸. Con respecto a sus interacciones clínicamente relevantes cabe resaltar que su administración junto con depresores del sistema nervioso central puede agravar efectos adversos graves como la depresión respiratoria^{1,2}. La importancia de este efecto adverso grave conllevó a la FDA a emitir la alerta que se comenta a continuación.

Riesgo de depresión respiratoria al combinarlos con otros depresores del Sistema Nervioso Central

En diciembre de 2019, la FDA emitió una alerta advirtiendo que un alto porcentaje de pacientes podrían tener un riesgo elevado de presentar depresión respiratoria durante el tratamiento con gabapentina o pregabalina³⁹.

Al combinarlos con otros depresores del Sistema Nervioso Central aumenta el riesgo de depresión respiratoria

Los pacientes que pueden verse más afectados son los que presentan patologías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o los pacientes que además se encuentran en tratamiento con depresores del sistema nervioso central como opioides, medicamentos ansiolíticos, antidepresivos y antihistamínicos. Los efectos depresores son aditivos provocando somnolencia, sedación o depresión respiratoria, por lo que debería evitarse esta combinación.

Los gabapentinoides habitualmente se utilizan como coadyuvantes en el manejo del dolor. Se ha publicado recientemente un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos que analizó los efectos adversos en pacientes que durante el manejo perioperatorio recibieron gabapentinoides junto a opioides (n=892.484 pacientes). Un mayor número de pacientes del grupo que recibió la combinación presentó síntomas de sobredosis de opioides respecto al grupo que recibió opioides sin gabapentinoides (HR: 1,95; IC95%: 1,49 a 2,55), y un mayor porcentaje de pacientes del grupo de tratamiento en combinación presentó complicaciones respiratorias (HR: 1,68; IC95%: 1,59 a 1,78). Sin embargo, debido a que la incidencia de estos eventos fue baja, los NNH fueron muy altos³⁰.

Un estudio de casos-controles realizado en Ontario que analizó los pacientes consumidores de opioides y fallecidos por una causa relacionada con el uso de los mismos, asoció la combinación de opioides y gabapentina con un aumento de muertes relacionadas con el uso de opioides (OR: 1,49; IC95%: 1,19 a 1,88) respecto a los opioides en monoterapia, siendo el efecto mayor con dosis altas de gabapentina. Además, se observó un aumento del 44% en la exposición sistémica a gabapentina cuando se administró junto a morfina, probablemente debido a la disminución de la motilidad intestinal que lleva a una mayor absorción de dicho fármaco⁴⁰.



Riesgo de abuso y adicción

En los últimos años se ha producido un aumento de muertes relacionadas con el abuso y adicción a los gabapentinoides. Por ello, en algunos países como Reino Unido, Francia o Estados Unidos, pregabalina y gabapentina han pasado a considerarse sustancias psicótropas incluyéndolas en listados de sustancias controladas^{41,42}. Por ejemplo, en Francia la prescripción de pregabalina se limita a seis meses⁴³.

En 2019, la actualización de la guía NICE sobre el tratamiento del dolor neuropático ya incluyó una alerta advirtiendo del riesgo de abuso y dependencia con gabapentina y pregabalina⁷.

Una revisión sistemática sobre el abuso de gabapentinoides concluyó que el abuso o uso inadecuado de gabapentinoides ocurre especialmente en pacientes que están en programas de sustitución de opioides o con dependencia a opioides, llegando a observarse un uso inadecuado hasta en uno de cada tres o cuatro pacientes de esta población¹¹. La revisión recalca que existe falta de evidencia de calidad que determine el grado y severidad del abuso y dependencia a estos fármacos.

Se han propuesto distintas razones por las cuales el abuso de gabapentinoides es superior en los pacientes que además reciben opioides. Parece que podrían ayudar a la retirada de opioides. La gabapentina podría considerarse como parte de la estrategia de control del dolor en pacientes que reciben opioides de forma crónica, ya que podría facilitar la retirada del opioide tras la cirugía⁴⁴, pero se necesitan más estudios para confirmarlo. Además, pueden utilizarse como estrategia para reducir la prescripción de benzodiacepinas^{45,46}.

Parece ser más frecuente el riesgo de abuso de pregabalina que de gabapentina por su rápida absorción y su alta biodisponibilidad, dando lugar más rápido al comienzo de la sensación de bienestar y euforia⁴⁶. El último análisis disponible de la base de datos EUDRA Vigilance³⁷ muestra 4.301 registros de uso adictivo de gabapentina y 7.639 registros de pregabalina.

Se asocian con riesgo de aparición de ideas de suicidio, abuso y adicción

Prescripción segura de gabapentinoides



ANTES DE PRESCRIBIR

Medicación concomitante (Depresores SNC)
Función renal
Comorbilidades (insuficiencia cardíaca)
Antecedentes de ideación suicida



AL PRESCRIBIR

Indicaciones autorizadas
Dosis mínima eficaz
Menor tiempo posible



DURANTE EL TRATAMIENTO

Vigilar balance beneficio/riesgo en las 2 primeras semanas
Vigilar efectos adversos (somnolencia, sedación, depresión respiratoria, ideación suicida)
Nuevos tratamientos concomitantes (depresores SNC)



Deprescripción de gabapentinoides

Para plantear una estrategia de deprescripción de gabapentinoides nos hemos basado en las recomendaciones propuestas por el NHS⁴⁷. Los candidatos a la deprescripción de estos fármacos son pacientes que:

- No cumplen con las indicaciones autorizadas.
- No responden al tratamiento.
- Presentan efectos adversos no tolerables.
- No son adherentes.
- Llevan tratamientos crónicos (>6 meses).
- Embarazadas y lactantes.

Es importante recordar que se debe realizar una revisión del tratamiento periódicamente valorando aspectos como la eficacia, tolerabilidad, efectos adversos y adherencia. La frecuencia de la revisión puede variar:

- Mensualmente en pacientes con historia de abuso.
- Trimestralmente si el paciente recibe opioides de forma concomitante.
- Trimestral/semestralmente en todos los pacientes.

Se debe plantear una retirada progresiva reduciendo la dosis diaria un 25% cada semana (tabla 5). Si se presentan síntomas de abstinencia intolerables (generalmente 1-3 días después de un cambio de dosis), se debe volver a la dosis previamente tolerada hasta que los síntomas se resuelvan y, en este caso, se debería plantear una reducción más lenta (por ejemplo, reducciones del 10% de la dosis diaria). Si la retirada completa no es posible, se debe mantener la dosis previamente tolerada y volver a intentar suspender el fármaco en 3-6 meses⁴⁷.



STOP

PARA DEPRESCRIBIR

Suspensión progresiva (para evitar síntomas de retirada como ansiedad, confusión...)

Los efectos adversos graves (depresión respiratoria) requieren suspensión inmediata

Se debe reevaluar el tratamiento periódicamente

La deprescripción debe ser progresiva

Evolución del consumo y adecuación de los tratamientos en la Comunidad Foral de Navarra

En la Comunidad Foral de Navarra, el consumo de gabapentina y pregabalina se ha incrementado un 17% y un 18%, respectivamente, entre los años 2015 y 2020. En 2020 se consumieron más de 1,6 millones de dosis diarias definidas (DDD) de gabapentinoides, lo que supuso un gasto de 1,4 millones de euros para el Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea.

A comienzos del año 2020, un total de 9.778 pacientes estaban en tratamiento con gabapentina y/o pregabalina, de los cuales el 56% no tenían una indicación autorizada en ficha técnica. Se tuvieron en cuenta como diagnósticos indicados no solo los autorizados en las fichas técnicas de gabapentina y pregabalina, sino también diabetes mellitus tipo 1 y 2 y dolor crónico generalizado, para reducir posibles sesgos en el registro de los diagnósticos.

Se analizaron los diagnósticos más frecuentes en los pacientes con uso fuera de ficha técnica, y el 54% tenía registrado signos y síntomas lumbares, el 7% migraña y el 2% síndrome de piernas inquietas.

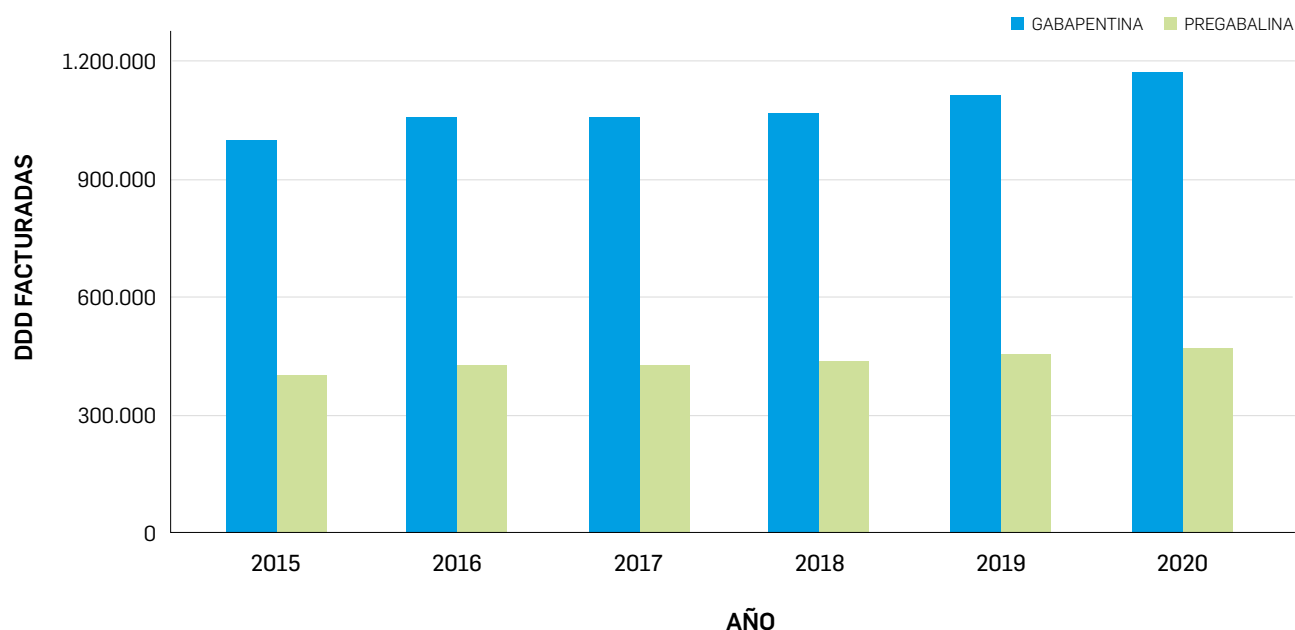
Estos datos ponen de manifiesto que el incremento en el consumo de gabapentinoides, en buena parte, está motivado por sus usos fuera de ficha técnica, a pesar de la ausencia de evidencia sólida que respalde su uso y de que puede poner en riesgo la seguridad de los pacientes.



Tabla 5. Estrategia de retirada de gabapentinoides (adaptado de NHS⁴⁷).

Fármaco	Estrategia de retirada	
Gabapentina	> 900 mg/día	Reducir 300 mg cada 10 días (rango 7-14 días) hasta suspensión
	≤ 900 mg/día	Reducir 100 mg cada 10 días (rango 7-14 días) hasta suspensión
Pregabalina	Reducir la dosis entre 50-100 mg cada 10 días (rango de 7-14 días) hasta suspensión	

Figura 4. Evolución del consumo de gabapentinoides en la Comunidad Foral de Navarra entre 2015 y 2020 (DDD: dosis diarias definidas).



Conclusiones

Los gabapentinoides están indicados, además de la epilepsia, en el dolor neuropático. La pregabalina también está indicada en ansiedad generalizada.

Los gabapentinoides no son efectivos para fibromialgia, migraña, dolor lumbar, temblor esencial, dolor post-operatorio y sofocos postmenopáusicos. Por tanto, no se recomienda su uso para estas indicaciones.

El uso de gabapentinoides se asocia con riesgo de aparición de ideas de suicidio, abuso y adicción.

La combinación de gabapentinoides con otros depresores del sistema nervioso central como opioides puede producir depresión respiratoria.

El uso de gabapentina y pregabalina en indicaciones no autorizadas en ficha técnica es muy frecuente, a pesar de la ausencia de evidencia sólida que respalde su uso y de que puede poner en riesgo la seguridad de los pacientes.

Es importante realizar una revisión del tratamiento periódicamente valorando aspectos como la eficacia, tolerabilidad, efectos adversos, adherencia y posible deprescripción.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Lyrica® 150 mg cápsulas duras.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Neurontin® 400 mg cápsulas duras.
3. Federico CA, Wang T, Doussau A, Mogil JS, Fergusson D, Kimmelman J. Assessment of Pregabalin Postapproval Trials and the Suggestion of Efficacy for New Indications: A Systematic Review. *JAMA Intern Med.* 2019;179:90-97.
4. Steinman MA, Bero LA, Chren M-M, Landefeld CS. Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents. *Ann Intern Med.* 2006 15;145:284-93.
5. Pfizer adds another \$325M to Neurontin settlement tally. Total \$945M.
6. U.S. Department of Justice. Justice Department Announces Largest Health Care Fraud Settlement in Its History: Pfizer to Pay \$2.3 Billion for Fraudulent Marketing. Washington 2014.
7. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); September 22, 2020.
8. Moore A, Derry S, Eccleston C, Kalso E. Expect analgesic failure; pursue analgesic success. *BMJ.* 2013;346:7-9.
9. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;23:1: CD007076.
10. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, Moore RA. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD007938.
11. Mathieson S, Lin CWC, Underwood M, Eldabe S. Pregabalin and gabapentin for pain. *BMJ.* 2020;369:1-9.
12. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;393:768-777.
13. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); Jul 2019.
14. European Medicines Agency: EPAR Lyrica®. Scientific Discussion. 2006.
15. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: An updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2017;32:49-55.
16. Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA.* 2014;311:1547-1555.
17. Arnold LM, Clauw DJ. Challenges of implementing fibromyalgia treatment guidelines in current clinical practice. *Postgrad Med.* 2017;129:709-714.
18. Food and Drug Administration: Lyrica® product information.
19. European Medicines Agency: Refusal assesment report for Lyrica®. 2009.
20. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2016;9:CD011790.
21. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:1.
22. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6: CD010609
23. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalalgia.* 2015;35:51-62.
24. Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2017;14:1-21.
25. Enke O, New HA, New CH, et al. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2018;190:E786-E793.
26. Iftikhar IH, Alghothani L, Trotti LM. Gabapentin enacarbil, pregabalin and rotigotine are equally effective in restless legs syndrome: a comparative meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2017;24:1446-1456.
27. Allen RP. Minimal clinically significant change for the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale in clinical trials is a score of 3. *Sleep Med.* 2013;14:1229.
28. Silber MH. Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Accedido en mayo 2021.
29. Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, Filippini G, Colosimo C, Zappia M. Pregabalin for essential tremor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10: CD009682
30. Bykov K, Bateman BT, Franklin JM, Vine SM, Patorno E. Association of Gabapentinoids With the Risk of Opioid-Related Adverse Events in Surgical Patients in the United States. *JAMA Netw open.* 2020;3:e2031647.
31. Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, et al. Perioperative use of gabapentinoids for the management of postoperative acute pain: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology.* 2020;133:265-279.
32. Shan D, Zou L, Liu X, Shen Y, Cai Y, Zhang J. Efficacy and safety of gabapentin and pregabalin in patients with vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):564-579.e12.
33. Gabapentin and pregabalin: Are high doses justified? *Therapeutics Initiative.* 2019;(January):1-4.



34. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, et al. Differences in associations of antiepileptic drugs and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Seizure*. 2018;59:28-33.

35. Canadian Product Monograph: Lyrica® (pregabalin capsules). Accedido mayo 2021.

36. Canadian Product Monograph: Neurontin® (gabapentina capsules). Accedido mayo 2021.

37. European Medicines Agency; EudraVigilance.

38. Molero Y, Larsson H, D'Onofrio BM, Sharp DJ, Fazel S. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: Population based cohort study in Sweden. *BMJ*. 2019;365.

39. Food and Drug Administration: La FDA advierte acerca de problemas respiratorios graves con los medicamentos para convulsiones y dolor neural gabapentina (Neurontin, Gralise, Horizant) y pregabalina (Lyrica, Lyrica CR). 2019.

40. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Pater-son JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med*. 2017;14(10).

41. Driot D, Jouanjus E, Oustric S, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:1260-1269.

42. Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27:1185-1215.

43. Prégabaline (Lyrica et génériques) : modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage. ANSM 2021.

44. Hah J, Mackey SC, Schmidt P, et al. Effect of perioperative gabapentin on postoperative pain resolution and opioid cessation in a mixed surgical cohort a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2018;153:303-311.

45. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs*. 2017;77:403-426.

46. Hägg S, Jönsson AK, Ahlner J. Current Evidence on Abuse and Misuse of Gabapentinoids. *Drug Saf*. 2020;43:1235-1254.

47. Pregabalin and Gabapentin : Withdrawal Summary Guidance for NON-CANCER pain in adults in primary care. West Suffolk Clinical Commissioning Group NHS. 2021.

Alzueta N, García P, Irigoyen I. Riesgos e incertidumbres de los gabapentinoides.
Bol Inf Farmacoter Navar. 2021;29(2):págs 1-14



**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL

PRESIDENTE

Antonio López Andrés

VOCALES

Cristina Agudo Pascual
M^a José Ariz Arnedo
Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray
Idoia Gaminde Inda
Rodolfo Montoya Barquet
Luis Carlos Saiz Fernández
Leire Leache Alegría
Iván Méndez López
Gabriela Elizondo Rivas
Juan Simó Miñana
Amaya Echeverría Gorriti

EDITOR

Javier Garjón Parra