

Pregabalina

[ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico] es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Se utiliza para aliviar el dolor en la neuropatía diabética y en la neuralgia post-herpética. También está indicado en el tratamiento combinado de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria en adultos. Otras indicaciones que están siendo investigadas son el tratamiento de la fibromialgias y el de la ansiedad generalizada.

Mecanismo de acción: la pregabalina es un ligando de una subunidad auxiliar (proteína $\alpha 2\text{-}\delta$) de los canales de calcio dependientes del voltaje en el Sistema Nervioso Central, desplazando potencialmente a [3H]-gabapentina. Su afinidad hacia esta subunidad es mayor que la de la gabapentina. Sin embargo, no se conoce con exactitud el mecanismo de acción ya que no interacciona con los receptores a GABA-A o B, ni afecta a la recaptación del GABA. El perfil farmacológico de la pregabalina es similar al de la gabapentina: en modelos animales de dolor neuropático, la pregabalina muestra una actividad antihiperálgica y antialodínica unas 4 veces superior a la gabapentina. Tanto la pregabalina como la gabapentina modulan la liberación de neuropéptidos sensoriales (sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina) de los tejidos espinales de la rata, pero sólo en condiciones que implican una inflamación de la médula espinal.

Farmacocinética: Los parámetros farmacocinéticos de la pregabalina en el estado estacionario son similares en voluntarios sanos, pacientes con epilepsia tratados con antiepilépticos y pacientes con dolor crónico. Cuando se administra en ayunas la pregabalina se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina se estima que es $\geq 90\%$ y es independiente de la dosis. Tras la administración repetida, el estado estacionario ("steady-state") se alcanza en las 24 a 48 horas posteriores. La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la Cmax de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el tmax de aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina junto con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina. La farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética interindividual de pregabalina es baja ($<20\%$). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos obtenidos con dosis única. Por tanto, no es necesario llevar una monitorización rutinaria de las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

La pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. Igualmente, la pregabalina atraviesa la placenta en ratas y está presente en la leche de ratas lactantes. En humanos, el volumen de distribución aparente de la pregabalina tras la administración oral es de aproximadamente 0,56 l/kg. La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas.

La pregabalina prácticamente no se metaboliza en humanos. Tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina procedía de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, metabolito principal de ésta encontrado en orina, representó el 0,9% de la dosis. En estudios preclínicos, no hubo indicios de racemización del S-enantiómero de pregabalina al R-enantiómero.

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado. La semivida media de eliminación de pregabalina es de 6,3 horas. El aclaramiento plasmático y renal de pregabalina son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina. Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis.

El aclaramiento de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina. 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 al 50%). Dado que la eliminación por vía renal es la principal vía de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis y una dosis complementaria tras la hemodiálisis. El aclaramiento de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este descenso en el aclaramiento de pregabalina oral está en relación con el descenso del aclaramiento de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad.

En los pacientes con disfunción hepática no son necesarios reajustes en las dosis.

Toxicidad: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratas albinas ancianas, tras la exposición a largo plazo de pregabalina a exposiciones ≥ 5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.

La pregabalina no fue teratogena ni en ratones ni en ratas ni en conejos. Sólo hubo toxicidad fetal en ratas y conejos a exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de las crías en ratas a exposiciones >2 veces la exposición máxima recomendada en el hombre.

La pregabalina no es genotóxica de acuerdo a los resultados del conjunto de análisis in vitro en in vivo. Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en ratas a exposiciones de hasta 24 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día. En ratones, a exposiciones similares a la exposición media en humanos, no se detectó aumento en la incidencia de tumores, pero a exposiciones más altas se observó un incremento en la incidencia de hemangiosarcoma. El mecanismo no genotóxico de la formación de tumores inducidos por pregabalina en ratones implica cambios en las plaquetas y una proliferación asociada de células endoteliales. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes ni en ratas ni en humanos de acuerdo a los datos clínicos obtenidos a corto y limitado largo plazo. No hay evidencias que sugieran un riesgo relacionado en el hombre.

En las ratas jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de los observados en las ratas adultas. Sin embargo, las ratas jóvenes son más sensibles: a las exposiciones terapéuticas, hubo evidencias de signos clínicos en el SNC de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (inhibición pasajera de la ganancia de peso). Se observaron efectos sobre el ciclo estral a 5 veces la exposición terapéutica humana. Se observaron efectos neuroconductuales/cognitivos en ratas jóvenes 1-2 semanas tras una exposición >2 veces la exposición terapéutica en el hombre (respuesta al sobresalto acústico) o >5 veces la exposición terapéutica en el hombre (aprendizaje/memoria).

INDICACIONES Y POSOLOGÍA

Tratamiento del dolor neuropático:

Administración oral:

Adultos: el tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad 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.

Tratamiento adyuvante de la epilepsia:

Administración oral:

Adultos: el tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 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.

Tratamiento de la neuralgia postherpética:

Administración oral:

Adultos: En tres estudios controlados, se han utilizado dosis de 150 a 600 mg/día repartidos en 2-3 administraciones

Tratamiento de los desórdenes de ansiedad:

Administración oral:

Adultos: en un estudio controlado por placebo, las dosis de 600 mg/día de pregabalina fueron más eficaces que las de 150 mg. De igual forma, en un estudio controlado por placebo en comparación con lorazepam, la pregabalina en dosis de 600 mg fue similar al lorazepam y superior a las dosis de 150 mg/día y al placebo

Tratamiento de las fibromialgias:

Administración oral:

Adultos: en un estudio controlado por placebo de 8 semanas de duración en 450 pacientes, la pregabalina en dosis de 450 mg/día fue más eficaz que el placebo y que las dosis de 150 y 300 mg/día aliviando el dolor en más del 50% de los pacientes. Las dosis de 300 y 450 mg/día fueron eficaces en el insomnio.

En el caso de retirada del fármaco, se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana.

En los pacientes con insuficiencia renal, las dosis de pregabalina se debe ajustar de acuerdo con el aclaramiento de creatinina:

CrCl $\geq$ 60 ml/min : dosis inicial, 150 mg/día; dosis máxima 600 mg/día. Las dosis se deben dividir en 2 o 3 administraciones

CrCl $\geq$ 30 - < 60 ml/min: dosis inicial: 75 mg/día; dosis máxima: 300 mg/día. Las dosis se deben dividir en 2 o 3 administraciones

CrCl ≥ 15 – < 30 ml/min: dosis inicial: 25 – 50 mg/día; dosis máxima 150 mg/día. Las dosis se deben administrar en una o 2 veces

CrCl < 15 ml/min: dosis inicial: 25 mg; dosis máxima: 100 mg/día. Se debe administrar en una dosis única

Hemodiálisis: al finalizar la hemodiálisis se debe administrar entre 25 y 100 mg en una dosis única

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

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

La pregabalina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Algunos diabéticos pueden ganar peso durante el tratamiento con pregabalina, y pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales en la población anciana. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco. 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 actividades.

Después de alcanzar el control de las crisis en un tratamiento combinado, no se debe discontinuar la medicación antiepiléptica. No hay datos suficientes que avalen que la pregabalina en monoterapia sea capaz de mantener dicho control

No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el posible riesgo en seres humanos. Por tanto, la pregabalina no debería 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 lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con pregabalina.

INTERACCIONES

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos ($< 2\%$ de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

No se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam,

oxicodona o etanol. Por otra parte, los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no presentan ningún efecto clínicamente significativo sobre el aclaramiento de la 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. Dosis múltiples orales de pregabalina administrada junto con oxicodona, lorazepam o etanol no produjeron efectos clínicamente importantes sobre la respiración.

La pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona. Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia han sido mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 13% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 7% para pacientes 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.

Otras reacciones adversas son:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Neutropenia (<1/1000)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: aumento del apetito (>1/10); Anorexia (<1/100); Hipoglucemia (1/1000)

Trastornos psiquiátricos: euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad (1/10); pérdida de la personalidad, anorgasmia, inquietud, depresión, agitación, balanceos, exacerbación del insomnio, estado de ánimo depresivo, dificultad para encontrar palabras, alucinaciones, sueños extraños, aumento de la libido, ataques de pánico, apatía (1/100); desinhibición, estado de ánimo elevado (1/100)

Trastornos del sistema nervioso: mareos, somnolencia (1/10); ataxia, alteraciones en la concentración, coordinación anormal, deterioro de la memoria, temblor, disartria, parestesia (1/100); trastorno cognitivo, hipoestesia, defecto del campo visual, nistagmo, trastornos del habla, mioclonía, hiporreflexia, discinesia,

hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, ageusia, sensación de ardor, temblor intencional, estupor, síncope (1/1000); Hipocinesia, parosmia, disgrafía (< 1/1000)

Trastornos oculares: visión borrosa, diplopía (1/10); trastornos visuales, sequedad de ojos, hinchazón de ojos, disminución de la agudeza visual, dolor de ojos, astenopía, aumento de la lacrimación (1/100); fotopsia, irritación de los ojos, midriasis, oscilopsia, percepción de la profundidad visual alterada, pérdida de la visión periférica, estrabismo, brillo visual (1/1000)

Trastornos del oído y del laberinto: Vértigo (1/10); Hiperacusia (< 1/1000)

Trastornos cardíacos: taquicardia (1/100); bloqueo auriculoventricular de primer grado, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, bradicardia sinusal (< 1/1000)

Trastornos vasculares: rubor, sofocos (1/100); hipotensión, frío periférico, hipertensión (<1/1000)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, sequedad

nasal (1/100); nasofaringitis, tos, congestión nasal, epistaxis, rinitis, ronquidos, opresión en la garganta (<1/1000)

Trastornos gastrointestinales: sequedad de boca, estreñimiento, vómitos, flatulencia (1/10); distensión abdominal, hipersecreción salivar, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hipoestesia oral (1/100); ascitis, disfagia, pancreatitis (<1/1000)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sudoración erupción papular (1/100); sudor frío, urticaria (1/1000)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmo muscular, hinchazón de las articulaciones, calambres musculares, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, rigidez muscular (1/100); espasmo cervical, dolor de cuello, rabdomiólisis (< 1/1000)

Trastornos renales y urinarios: disuria, incontinencia urinaria (1/100); oliguria, insuficiencia renal (<1/1000)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Disfunción eréctil (1/10); retraso en la eyaculación, disfunción sexual (1/100); amenorrea, dolor de mamas, secreción mamaria, dismenorrea, hipertrofia mamaria (< 1/1000)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal (1/10); astenia, caídas, sed, opresión en el pecho (1/100); dolor exacerbado, anasarca, pirexia, escalofríos (< 1/1000)

Otras: aumento de peso (1/100); aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la creatinina

fosfocinasa plasmática, aumento de la aspartato aminotransferasa, disminución del número de plaquetas (1/100); Aumento de la glucemia, aumento de la creatinina plasmática, reducción de la potasemia, reducción del peso, reducción del número de leucocitos

Nota sobre las especialidades

PRESENTACION

LYRICA, caps de 25 mg. PFIZER

REFERENCIAS

Brune Kay: Hyperalgesia: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. 2004

M.S. Wallace:Pain Medicine and Management. Just the Facts. 2004. McGraw-Hill, 380 páginas

peticion de separatas por e-mail

JE Frampton, RH. Foster. Pregabalin In the Treatment of Postherpetic Neuralgia. Drugs 2005; 65 (1): 111-118 (ref.1)

peticion de separatas por e-mail

M Van Ameringen, C Mancini, B Pipe, M Bennett. Antiepileptic Drugs in the

Treatment of Anxiety Disorders. Role in Therapy. Drugs 2004; 64 (19): 2199-2220 (ref.2)

peticion de separatas por e-mail

JE Frampton, LJ Scott: Pregabalin In the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. Drugs 2004; 64 (24): 2813-2820 (ref.3)

K Hempenstall, TJ Nurmikko, RW Johnson, RP A'Hern, ASC Rice. Analgesic Therapy in Postherpetic Neuralgia: A Quantitative Systematic Review. PLoS Med. 2005 July; 2(7): e164.

Warner G, Figgitt, DP. Pregabalin: As Adjunctive Treatment of Partial Seizures. CNS Drugs, 2005, Vol. 19 Issue 3, p265-273

Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, LaMoreaux LK, Martin SA, Sharma U; Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005 Apr; 52(4):1264-73.

Dolor postoperatorio

Pregabalina es un fármaco eficaz y seguro para el tratamiento del dolor post-operatorio en pacientes intervenidos con fracturas de tibia-peroné, donde el 45% no presentó dolor en los primeros 15 minutos y el resto fue de intensidad leve, resultando estadísticamente significativo ($p=3DO,00I$). Además, el efecto colateral más importante fue la somnolencia y en ningún caso se presentaron mareos. Por lo que se concluye, que la Pregabalina puede formar parte del arsenal terapéutico en la prevención del dolor postquirúrgico

From:

<https://neurosurgerywiki.com/wiki/> - **Neurosurgery Wiki**

Permanent link:

<https://neurosurgerywiki.com/wiki/doku.php?id=pregabalina>

Last update: **2025/03/10 14:52**

