



Gabapentinoides: seguridad y uso en el punto de mira *Gabapentinoids: safety and use in the spotlight*

J. Vidal Fuentes

Servicio de Reumatología. Unidad de Dolor Reumático. Hospital Universitario de Guadalajara, España

La gabapentina se comercializó en 1994 para epilepsia y en 2002 se amplió la indicación a dolor neuropático. La pregabalina se comercializó en 2004 para epilepsia y dolor neuropático periférico, y posteriormente para dolor neuropático central y trastorno de ansiedad generalizado y en EE. UU. para fibromialgia. El crecimiento de uso ha sido exponencial hasta la actualidad y la pregabalina es uno de los fármacos de mayor venta en el mundo. Han sido de los pocos fármacos que tienen indicación específica en dolor neuropático.

Un estudio reciente realizado por Molero y cols. en Suecia, con gran repercusión y publicado en *BMJ* (1), examina la asociación entre gabapentinoides y acontecimientos adversos relacionados con los trastornos de la coordinación (traumatismos corporales, incidentes de tráfico), con la salud mental (comportamiento suicida, sobredosis no intencionales) y la criminalidad. Se trata de un estudio de cohorte prospectivo, durante los años 2006-2013, en una población de 191.973 personas que habían recibido tratamiento con gabapentinoides, y estos mismos siendo los controles, comparando periodo de no tratamiento con periodo de tratamiento. Mediante un análisis de regresión de riesgos proporcionales estratificada de Cox, se objetivó que: 10.026 (5,2 %) participantes fueron tratados por comportamiento suicida o murieron por suicidio, 17.144 (8,9 %) experimentaron una sobredosis involuntaria, 12.070 (6,3 %) tuvieron un incidente de tráfico, 70.522 (36,7 %) presentaron lesiones corporales y 7984 (4,1 %) fueron arrestados por violencia criminal. En análisis intraindividuales, el tratamiento con gabapentinoides se asoció con mayores riesgos de comportamiento suicida y muertes por suicidio (relación de riesgo ajustada por edad 1,26 [IC 1,20 a 1,32], sobredosis involuntarias 1,24, [IC 1,19 a 1,28], lesiones corporales 1,22, [IC 1,19 a 1,25] e incidentes e infracciones de tráfico 1,13 [IC 1,06 a 1,20]. La asociación con detenciones por delitos violentos fue menos clara: 1,04 [IC 0,98 a 1,11]. Cuando los fármacos fueron examinados por separado, la pregabalina se asoció con

mayores riesgos de todos los resultados, mientras que la gabapentina se asoció con disminución o no asociación de forma estadísticamente significativa. Un hecho relevante es que la asociación con estos acontecimientos tiene lugar, sobre todo, en edades jóvenes (entre los 15 y 45 años).

El perfil de efectos adversos de pregabalina no mejora al de gabapentina. Ambos fármacos pueden producir efectos adversos neurológicos. Mareo y somnolencia son los más frecuentes, y los responsables de la mayor tasa de abandonos en los estudios. Otros efectos adversos son: ganancia de peso, edema, efectos gastrointestinales (obstrucción, íleo paralítico, estreñimiento, especialmente frecuentes e intensos si el paciente toma analgésicos opiáceos), alteraciones cardíacas (como la insuficiencia cardíaca registrada en estudios postautorización) y aumento de ideación o comportamiento suicida. Son frecuentes también los vómitos, la sequedad de boca y la flatulencia, todo ello ya recogido en las fichas técnicas (2,3).

Además, gabapentina y pregabalina pueden producir dependencia, abuso y síndrome de abstinencia. La preocupación por el abuso creciente de estos fármacos llevó a incluir la pregabalina en la Lista IV de la Ley de Sustancias Controladas de EE. UU.

Es más, dado su perfil de seguridad, ya en publicaciones del 2013 se identificaban riesgos en la combinación de opioides, con pregabalina y/o benzodiacepina, como asociación con aumentos de muertes y se planteaba si era hora de frenar el creciente consumo de estos antiepilépticos (4). El efecto de posible depresión respiratoria se puede manifestar especialmente en pacientes de riesgo, como en procesos respiratorios y en pacientes con apnea del sueño.

Adicionalmente, se utilizan con demasiada frecuencia fuera de indicación, sobre todo en dolor no neuropático y otros procesos (migraña, síndrome de piernas inquietas, lumbalgia, fibromialgia, analgesia preoperatoria) con escasa o falta de eficacia según la evidencia más reciente (5), y donde los efectos secundarios tienen un NNH entre 3 y 11. Incluso un ensayo clínico

reciente sobre ciática pone de manifiesto la no existencia de diferencias clínicas en dolor y otras variables con respecto a placebo, tanto a las 8 como a las 52 semanas, y con aparición de vértigo en el 40 % de los pacientes (6).

Todo ello nos debe hacer reflexionar y replantear el mejor uso de los gabapentinoides en el tratamiento del dolor que, a pesar de toda la controversia, aportan un beneficio terapéutico en muchos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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:l2147. DOI: 10.1136/bmj.l2147.
2. Ficha técnica de pregabalina. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyrica-epar-product-information_es.pdf
3. Ficha técnica de gabapentina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68172/FichaTecnica_68172.html
4. Spence D. Bad medicine: gabapentin and pregabalin. *BMJ*. 2013;347:f6747. DOI: 10.1136/bmj.f6747.
5. Goodman CW, Brett AS. A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs. *JAMA Intern Med*. 2019;179(5):695-701. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0086.
6. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, Latimer J, Koes BW, Hancock MJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1111-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1614292.