



Alerta de seguridad: problemas respiratorios graves con el uso de gabapentinoides.

Dra. Agustina De Santis, Florencia Galarraga.

Gabapentina y pregabalina son comúnmente denominados gabapentinoides. Son análogos estructurales del neurotransmisor GABA y aumentan el tono gabaérgico sin tener efectos directos sobre el receptor GABA.

Gabapentina se fija a los canales de calcio tipo N y P/Q presinápticos y reduce la liberación de ácido glutámico, noradrenalina y sustancia P. Posee efectos anticonvulsivantes, analgésicos y ansiolíticos. Se absorbe rápidamente por vía oral mediante un sistema de transporte de L aminoácidos saturable a dosis altas. Se excreta por la orina de forma inalterada y presenta una semivida corta (6 horas) (1)

Sus indicaciones de tratamiento según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) son (2):

- crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y en niños a partir de los 6 años,
- crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y en adolescentes a partir de los 12 años, en monoterapia,
- dolor neuropático periférico, como por ejemplo, la neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia post-herpética, en adultos.

Pregabalina presenta un mecanismo de acción similar al de gabapentina. Su absorción es rápida y completa pero no se observa la cinética dependiente de la dosis observada con gabapentina.

Sus indicaciones de tratamiento aprobadas por la AEMPS son (3):

- dolor neuropático periférico y central en adultos,
- crisis parciales con o sin generalización secundaria (combinado con otros antiepilépticos),
- trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

En Diciembre de 2019, la FDA (Food and Drug Administration) emitió una alerta (4) acerca del riesgo de eventos respiratorios graves con el uso de pregabalina y gabapentina en pacientes con factores de riesgo tales como:

- uso concomitante de analgésicos opioides u otros fármacos depresores del sistema nervioso central (SNC),
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),
- edad avanzada.

Al mismo tiempo, la Agencia Reguladora de medicamentos del Reino Unido (MHRA), en Octubre de 2018, clasificó a estos fármacos como de clase C. Esto significa que existe riesgo de adicción y dependencia, por lo que su comercialización o posesión ilegal implica penalizaciones (5,6).



La alerta surge a partir de una evaluación realizada por la FDA, de reportes de casos, estudios observacionales, ensayos clínicos y notificaciones de eventos adversos, con el uso de estos fármacos. En la misma se identificó:

- uso indiscriminado y abusivo de gabapentinoides, y con frecuencia combinados con analgésicos opioides u otros depresores del SNC. Entre los años 2012 y 2016, el número de pacientes que recibían gabapentina aumentó de 8.3 millones a 13.1 millones anual, y con pregabalina aumentó de 1.9 millones a 2.1 millones. Datos recopilados en 2016 de una encuesta médica realizada en consultorios mostraron que el 14% y el 19% de los pacientes con gabapentina y pregabalina, también recibían opioides,
- asociación al revisar la base de datos del Sistema de Informe de Eventos Adversos (FAERS) de la FDA y la literatura médica, entre la depresión respiratoria y la administración de gabapentinoides en combinación con opioides u otros depresores del SNC, o en pacientes con enfermedades respiratorias subyacentes. Solo un pequeño número de informes fueron en pacientes con gabapentinoides solos, y
- 49 casos de depresión respiratoria con gabapentinoides. 15 de ellos fueron con gabapentina y 34 casos con pregabalina. En el 92% de los casos existía un factor de riesgo respiratorio asociado, ya sea edad avanzada, o uso de un depresor del SNC. Se identificaron 12 muertes (24%) en las cuales estaba presente un factor de riesgo para desarrollar depresión respiratoria.

Si bien son problemas vinculados a estos fármacos ya conocidos, lo que se reafirma con esta alerta es el problema potencial y sus factores de riesgo.

La FDA realizó cuatro recomendaciones específicas para su prescripción, a partir de esta información sobre el riesgo de depresión respiratoria:

- 1. comenzar el tratamiento a la menor dosis posible y monitorizar efectos adversos respiratorios,**
- 2. monitorizar de forma estrecha a adultos mayores con enfermedades respiratorias,**
- 3. evitar el uso concomitante de opioides, benzodiazepinas, antipsicóticos, antihistamínicos, y cualquier otro depresor del SNC,**
- 4. informar a los pacientes acerca de los potenciales riesgos y consultar en caso que aparezcan.**

Bibliografía

1. Smith M, Metcalf C, Wilcox K. Farmacoterapia de las epilepsias. En: Goodman & Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica 13ªed. Mac Graw Hill: 303-326
2. Gabapentina. Ficha técnica TEVAGEN AEMPS. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68172/FichaTecnica_68172.html



3. Pregabalina. Ficha técnica TILLOMED AEMPS. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83473/FT_83473.html
4. Alerta FDA Diciembre 2019. Disponible en:
<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathingproblems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentinneurontin>
5. GOV.UK. Gabapentin (Neurontin) and risk of abuse and dependence: new scheduling requirements from 1 April. Disponible en:
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/pregabalin-lyricagabapentin-neurontin-and-risk-of-abuse-and-dependence-newscheduling-requirements-from-1-april>
6. Mayor S. Pregabalin and gabapentin become controlled drugs to cut deaths from misuse. BMJ 2018;363