

## NEUROLOGIA

# PREGABALINA, COMO OPCION TERAPEUTICA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPATICO PERIFERICO Y OTRAS NEURALGIAS

PREGABALINA LIKE THERAPEUTIC OPTION  
IN PERIPHERAL NEUROPATHIC PAIN AND OTHER NEURALGIA TREATMENT

Juan Carlos Vásquez Ríos<sup>1</sup>

**Trabajo Recibido:**  
22 de Junio de 2010  
**Trabajo Aceptado:**  
10 de Sep. de 2010

### RESUMEN

La aparición de pregabalina, (PGBB) un nuevo fármaco del grupo de los neuromoduladores, con un perfil farmacocinética mejor al de sus predecesores y con indicación en dolor neuropático periférico, abre nuevos horizontes en el tratamiento de estos enfermos. PGBB es un análogo del GABA aunque no se liga a su receptor, ni es capaz de desarrollar acciones gabaérgicas. PGBB debe el efecto analgésico a su capacidad de ligarse a la subunidad proteica alfa-2-delta de los canales de calcio voltaje dependientes en el SNC, con una afinidad mayor a la de gabapentina.

En varios modelos animales de dolor, PGBB ha demostrado eficacia antihiperalgésica y un perfil antialodínico superior a morfina y amitriptilina; se absorbe rápidamente por vía digestiva, con una biodisponibilidad del 90%, una farmacocinética altamente predecible y lineal con baja variabilidad interindividual y larga vida media, lo que permite su administración en dos dosis diarias. PGBB no se liga a las proteínas plasmáticas y se elimina inalterada por orina casi en su totalidad, por lo que presenta escasa interacción con otros fármacos. En todos ellos, PGBB en dosis de 150 mg. día o superiores, ha demostrado eficacia frente a placebo de una forma dosis dependiente para controlar el dolor, mejorar el sueño y mejorar muchos de los parámetros de la calidad de vida de los pacientes. La dosis más eficaz demostró ser 600 mg y en dosis flexible, con una dosis media de 457 mg/día manifestó también alta eficacia. PGBB en dosis terapéuticas ha demostrado altos índices de seguridad, con efectos adversos leves, reversibles y con baja incidencia. La presencia de efectos adversos graves fue similar a la de placebo. En conclusión demostró ser un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes portadores de Neuralgia Post-Herpética (NPH) y Neuralgia Diabética Periférica Dolorosa (NDPD).

**PALABRAS CLAVE:** Pregabalina, Tratamiento Dolor Neuropático

1. MD - Medico Cirujano, Diplomado Administración Hospitalaria  
Correspondencia: [juan\\_c204@hotmail.com](mailto:juan_c204@hotmail.com)

**ABSTRACT**

Pregabalina is a new drug of neuromodulator group with a better pharmacokinetics profile than its predecessors with indication in peripheral neuropathic pain. Its appearance opens new horizons in treatment of patients with this complaint. Pregabalina is a GABA analogous, although it does not bind to its receptor and is not able to develop characteristic actions. Analgesic effect is possible to its better capacity to bind to alpha-2-delta protein subunit of the voltage-dependent calcium channels in Central Nervous System (CNS) than Gabapentine.

In several pain animals' models, Pregabalina has demonstrated effectiveness antihyperalgesic and antiallo-dinic profile better than morphine and amitriptyline; it is absorbed quickly by digestive tract with 90% of bio-availability, highly predictable and linear pharmacokinetics with long half-life, which allows its administration in two daily doses. Pregabalina does not bind to plasma proteins and it has intact elimination almost totality, that is why it presents tiny interaction with other drugs. In all pain animals' models, 150 mg of Pregabalina at day or superior has demonstrated to be more effectiveness than placebo, just with a dose-dependent form to control pain, to improve sleep and life's quality of patients. 600 mg is the most effective dose demonstrated with 457 mg/day as half-dose. It also showed high effectiveness. Pregabalina in therapeutic doses has demonstrated high indices of security with low incidence, slight and reversible adverse effects. Similar serious adverse effects were also founded with placebo. In conclusion, it demonstrated to be an effective and safe drug in treatment of the neuropathic pain in carrier patients of Post-herpetic Neuralgia and Painful Peripheral Diabetic Neuralgia.

**KEY WORDS:** Pregabalina, Neuropathic Pain Treatment

Las neuropatías crónicas, como la neuropatía diabética periférica dolorosa (NDPD), la neuralgia posherpética (NPH) y el síndrome de fibromialgia (SFM), son formas habituales de dolor neuropático. La primera se observa en aproximadamente el 15 % de los pacientes diabéticos crónicos y puede ser muy intensa, lo que tiene un impacto muy negativo sobre el bienestar y la calidad de vida del paciente. La NPH se define como dolor persistente tras la erupción debida a la reactivación de la infección por el virus herpes varicela/zoster (VHZ) o que persiste luego de 3 meses de desaparecida la misma. Como el caso de la NDPD, el dolor es crónico y puede afectar severamente la calidad de vida y el desempeño del sujeto. Sin embargo el SFM se caracteriza por un complejo sintomático que incluye dolor musculoesquelético crónico, trastornos del sueño, y fatiga; además los pacientes tienen un umbral más bajo para el dolor, el tratamiento de este síndrome es esencialmente sintomático destinado a aliviar el dolor<sup>1</sup>.

Se sabe que un gran porcentaje de pacientes que sufren dolor neuropático presenta refractariedad parcial total a los tratamientos disponibles. En consecuencia, son necesarios tratamientos seguros, eficaces y bien tolerados para el alivio del dolor y la mejoría de la

calidad de vida, las drogas que reducen las descargas neuronales patológicas constituyen una opción promisoría. Por lo cual la pregabalina es un ligando selectivo con alta afinidad por la subunidad  $\alpha 2$ -omega de los canales de calcio dependientes de voltaje, los que cumplirían un papel importante en la modulación del dolor neuropático. La unión de pregabalina al canal disminuye el influjo de calcio a las terminales nerviosas y la liberación de los transmisores. La droga resulta efectiva tanto en modelos animales de dolor neuropático como en pacientes con NDPD, NPH y fibromialgia<sup>1</sup>.

Por otra parte señalan autores que la pregabalina es un agente con propiedades analgésicas, ansiolíticas y anticonvulsivantes en modelos de animales. Aparentemente el efecto de la pregabalina se limita a las neuronas; de hecho, no parece actuar sobre la presión arterial o sobre la frecuencia cardíaca, incluso cuando se utiliza en dosis altas. La unión del fármaco a la proteína se asocia con disminución del flujo de calcio en las terminales nerviosas; en consecuencia, se reduce la liberación de varios transmisores, entre ellos el glutamato, noradrenalina y sustancia P. Este efecto sería responsable de la acción analgésica, anticonvulsivante y ansiolítica de la pregabalina, el fármaco no actúa sobre los receptores del GABA A

y GABA B, no modifica la captación del GABA y no compromete a degradación de este neurotransmisor<sup>2</sup>. La pregabalina penetra en el tejido nervioso, no presenta interacciones farmacológicas y tiene rápido inicio de acción. Se ha observado que es un fármaco seguro y eficaz<sup>2</sup>.

## DESARROLLO

El programa de desarrollo clínico de pregabalina ha sido el más grande emprendimiento para cualquier medicación en el tratamiento del dolor neuropático hasta el momento, por lo cual se describirá a continuación sus características por las cuales es un excelente fármaco<sup>2</sup>.

La pregabalina es inicio su estudio recientemente hace unos años atrás, que fue desarrollada para el tratamiento del dolor neuropático y epilepsia. La pregabalina es un compuesto sintético que esta estructuralmente relacionado al neurotransmisor natural, GABA (ácido gama-aminobutírico) ya que ambos tienen la misma cadena alifática. Funcionalmente no tiene actividad biológica similar al GABA; no es activa a los receptores gabaérgicos, no interviene en recaptación o degradación del GABA y no es convertida a GABA o a un agonista del mismo. La pregabalina atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, permitiendo alcanzar sus sitios de unión principales en el cerebro y la médula espinal<sup>1, 2, 3</sup>.

**Mecanismo de acción.-** La pregabalina se une potencialmente a la subunidad alfa-2 delta, una proteína asociada a los canales de calcio voltaje dependientes. Solamente los compuestos estructurales similares a pregabalina (gabapentin) se unen a este sitio, la unión del alfa-2-delta reduce el ingreso de los iones calcio dentro de las terminales pre-sinápticas, lo que, disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores, por ejemplo: glutamato, sustancia P y noradrenalina. Esto da como resultado una estimulación disminuida de los receptores postsinápticos. Es esta disminución en la estimulación de las redes neuronales y la modulación en los neurotransmisores las que otorgan a pregabalina la actividad analgésica principalmente, anticonvulsivante y ansiolítico<sup>4, 5, 6</sup>.

La pregabalina tiene un perfil farmacocinético favorable. La absorción oral es rápida alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en menos de una hora, no es saturable y es lineal y proporcional

a través del rango de dosis recomendada (150-600 mg/día). Esta rápida absorción se refleja en el inicio de acción tan pronto como en la primera semana de tratamiento, la biodisponibilidad es al menos 90% independientemente de la dosis. La pregabalina alcanza niveles plasmáticos estables a las 24 a 48 horas desde el inicio de su administración permitiendo un ajuste de dosis rápido sin una titulación complicada. Su perfil farmacocinético y farmacodinámico permite que la misma se indique en un régimen terapéutico de dos a tres veces por día.

La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas, no tiene metabolismo hepático y no ejerce inhibición ni inducción de enzimas por lo que no presenta interacciones farmacocinéticas importantes con otros fármacos. La pregabalina se excreta principalmente por vía renal sin cambios, por lo tanto se requiere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal<sup>2, 3</sup>.

Los efectos adversos más comunes asociadas con pregabalina son mareos y somnolencia, los mismos son de intensidad leve a moderada, relacionadas a la dosis y se toleran a medida que se continúa con el tratamiento<sup>7</sup>.

## CONCLUSIONES

La aparición reciente de la pregabalina en nuestro medio ha sido de gran avance terapéutico importante para el tratamiento del dolor neuropático, se está usando recientemente en otros países lo cual tiene buenos resultados, por lo cual hace poco llegó al mercado boliviano, ya que es una muy buena opción terapéutica. Actualmente muchos consideran de primera elección en para la neuropatía diabética periférica dolorosa (NDPD), la neuralgia posherpética (NPH) y para el síndrome de fibromialgia (SFM) cuando no cede con tratamientos clásicos<sup>8, 10, 35</sup>.

Por lo tanto la pregabalina es una droga eficaz, tolerable y segura para el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático crónico asociado con la neuropatía diabética periférica o con neuralgia posherpética. Por otra parte el tratamiento con pregabalina en dosis de 450 mg por día se asocia con mejoría importante del dolor y de otras manifestaciones clínicas del síndrome de fibromialgia<sup>35</sup>.

También la pregabalina es significativamente más eficaz que el placebo para el tratamiento de los síntomas psíquicos y somáticos que presentan los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada<sup>7</sup>.



En otras patologías más controvertidas como la fibromialgia, PGB se ha mostrado efectiva. Para conocer la respuesta terapéutica al fármaco en otras patologías es necesario esperar la experiencia de otros autores, pero es posible que sea una molécula útil para todos aquellos procesos en los que el sistema nervioso esté involucrado<sup>1,35</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T.; Eficacia de la Pregabalina en Dolor Neuropático, Estudio Randomizado, Doble Ciego y Multicentrico; Sociedad Iberoamericana de Información Científica; University of Michigan EE.UU. Junio 2006.
2. Backonja M. Neuromodulating drugs for the symptomatic treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2005; 8: 212-6.
3. Willmore LJ. Clinical pharmacology of new antiepileptic drugs. *Neurology* 2004; 55 (Supl. 3): S17-24.
4. Richard Huckle. Pregabalin Pfizer. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 82-9.
5. Taylor CP, Vartanian MG, Yuen PW, Bigge C, Suman-Chauhan N, Hill DR. Potent and stereospecific anticonvulsant activity of 3-isobutyl GABA relates to in vitro binding at a novel site labeled by tritiated gabapentin. *Epilepsy Res* 1998; 14: 11-5.
6. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004; 45 (Supl. 6): 13-8.
7. Stahl S. Mechanism of action of  $\alpha_2\delta$  ligands: Voltage sensitive calcium channel (VSCC) modulators. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1033-4.
8. Field MJ, Bramwell S, Hughes J, Singh L. Detection of static and dynamic components of mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain: are they signalled by distinct primary sensory neurones? *Pain* 1999; 83: 303-11.
9. Nozaki-Taguchi N, Chaplan SR, Higuera ES, Ajakwe RC, Yaksh TL. Vincristine-induced allodynia in the rat. *Pain* 2006; 93 (1): 69-76.
10. Hong-Ju Y, He L, Wei-Guo S, et al. Effect of gabapentin derivatives on mechanical allodynia-like behaviour in a rat model of chronic sciatic constriction injury. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14: 2537-41.
11. Siddall PJ, Cousins MJ. Clinical aspects of present models of neuropathic pain. *Pain Reviews* 1999; 5: 101-23.
12. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2005; 20: 449-58.
13. Devor M. Pathophysiology of injured nerve. En: Melzack R, Wall PD, eds. *Textbook of Pain*. 3<sup>a</sup> ed. Edimburgh: Churchill Livingstone, 1998. p. 79-100.
14. Vander Straten M, Carrasco D, Lee P, Tyring SK. Reduction of postherpetic neuralgia in herpes zoster. *J Cutan Med Surg* 2006; 5: 409-16.
15. Nurmikko T. Sensory dysfunction in postherpetic neuralgia. En: Boivie J, Hansson P, Lindblom U, eds. *Touch, temperature, and pain in health and disease: mechanisms and assessments*. Progress in Pain Research and Management. Vol 3. Seattle: IASP Press, 1999. p. 1-10.
16. Wallin J, Cui JG, Yakhnitsa V, Schechtmann G, Meyerson BA, Linderoth B. Gabapentin and pregabalin suppress tactile allodynia and potentiate spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Eur J Pain* 2004; 6: 261-72.
17. Field MJ, McCleary S, Hughes J, Singh L. Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. *Pain* 1999; 80: 391-8.
18. Chen SR, Xu Z, Pan HL. Stereospecific effect of pregabalin on ectopic afferent discharges and neuropathic pain induced by sciatic nerve ligation in rats. *Anesthesiology* 2006; 95: 1473-9.
19. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005; 65: 111-20.
20. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2005; 60: 1274-83.
21. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al, 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2006; 109:

- 26-35.
22. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005; 65: 111-8.
  23. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94: 149-58.
  24. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 63: 959-65.
  25. Vincent AM, McLean LL, Backus C, Feldman EL. Short-term hyperglycemia produces oxidative damage and apoptosis in neurons. *FASEB J* 2005; 0: 425131-1111.
  26. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al, EURO-DIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341-50.
  27. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, et al. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1999; 21: 1071-5
  28. Harati Y. Diabetes and the nervous system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 325-59.
  29. Skyler JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 25: 243-54.
  30. Slovenkai MP. Foot problems in diabetes. *Med Clin North Am* 1998; 82: 949-71.
  31. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Raskin J. A randomized controlled trial of duloxetine en diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006; 67 (88): 1411-20.
  32. Raskin J, Smith TR, Wong K. Duloxetine versus routine care in the longterm management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med*. 2006; 9: 29-40.
  33. Calvo T, Centeno J, Motriz A, Castro M, Cánovas L. Efectos de duloxetina y amitriptilina en el dolor neuropático: estudio en 180 casos. *Rev Soc Esp Dolor*. 2007; 8: 568-573.
  34. Hilz MJ, Marthol H, Neundofer B. Diabetic somatic polyneuropathy: Pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic concepts. *Fortschr Nerol Psychiatr* 2004; 68 (6): 278-88.
  35. Gonzales- Escalada; Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico, *Revista de la Sociedad Española del dolor*; La Coruña; Abril 2006. ISSN 1134-8046.