

Monografía

# Preludyo<sup>®</sup>

Pregabalina



Tecnoquímicas



# Preludyo<sup>®</sup>

Pregabalina

Monografía



<b>CONTENIDO</b>	<b>Pag.</b>
Introducción .....	7
Dolor neuropático .....	8
Fibromialgia .....	13
Convulsiones parciales .....	16
Trastorno de ansiedad generalizada .....	19
Preludyo® .....	20
Experiencia clínica .....	31
Información para prescripción .....	39
Referencias .....	42



## INTRODUCCIÓN

El síntoma dolor aparece en cualquiera de los tratados médicos históricos. Galeno en su obra *De locis affectis*, consagra el libro once exclusivamente al estudio del dolor. De acuerdo a Galeno "Nada duele en el hombre si la alteración que se produce es igual a su naturaleza (En el *Corpus hippocraticum, alloissis*)... No hay nada que produzca sufrimiento si no coexisten la alteración y la percepción (*aisthesis*)». El propio Galeno, pues, nos obliga a estudiar estos dos procesos constitutivos de la sensación dolorosa: la alteración y la percepción y aparece, así, la acepción del dolor inseparablemente unida a la significación que Galeno encuentra en la existencia de la vida.

Dos importantes enfermedades presentan el dolor como característica fundamental: el dolor neuropático y la fibromialgia. En el transcurso de los últimos años se han presentado importantes avances en el conocimiento de estas enfermedades, y por supuesto, sobre sus criterios terapéuticos. Se han investigado y desarrollado nuevas categorías terapéuticas, que permiten ampliar el horizonte de manejo. Entre ellas y la más destacada, es la de los anticonvulsivantes, de los cuales la Pregabalina, es su desarrollo más revolucionario.

Todos estos avances científicos, dentro de una compañía con un destacado portafolio de medicamentos, implican una necesidad en la innovación con calidad. Esperamos que estas moléculas, le aporten elementos de confianza en su práctica, y haga de nuestro portafolio su preferido.

Esta monografía describe las propiedades de **Preludyo®** (Pregabalina), de su lectura, podrá revisar no solo las características farmacológicas de la sustancia, sino el importante respaldo clínico que la rodea, y aprovechar para beneficio de sus pacientes, el avance que significa **Preludyo®** en el tratamiento farmacológico del dolor neuropático, la fibromialgia, las convulsiones parciales y el trastorno de ansiedad generalizada.

## DOLOR NEUROPÁTICO

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*International Association for the Study of Pain*, IASP), define al dolor neuropático como un dolor iniciado o causado por una lesión directa o por una enfermedad en el sistema nervioso periférico o en el sistema nervioso central. En esta definición la palabra "enfermedad" se refiere a procesos patológicos específicos, como por ejemplo, inflamación, condiciones autoinmunes o canalopatías; mientras que la palabra "lesión", se refiere a un daño micro o macroscópicamente identificable.

En el dolor neuropático, el dolor deja de ser una señal fisiológica asociada a la búsqueda de protección, perdiendo su condición adaptativa, para convertirse en un estado patológico, que involucra una serie de elementos que facilitan su generación y persistencia en el tiempo.

Este tipo de dolor supone modificaciones de la fisiología normal de las neuronas que integran la vía de transmisión nociceptiva e incluye mecanismos periféricos y centrales. Entre estos mecanismos se encuentra la generación de descargas ectópicas, la disfunción de los canales de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y de potasio ( $\text{K}^+$ ), cambios en el genoma de las neuronas involucradas, incremento en la síntesis de mediadores nociceptivos, pérdida de las actividades inhibitorias endógenas, activación anormal del sistema inmunitario, liberación de glutamato y sensibilización, tanto periférica como central. Se postula que además de los mecanismos anteriores, los receptores de N-Metil-D-Aspartato (NMDA), la pérdida de los receptores tipo opioide y la activación de las células microgliales que ocurre en el asta dorsal de la médula espinal contribuyen en el proceso del dolor.

### Aspectos históricos y epidemiológicos.

El concepto de dolor neuropático fue introducido en la literatura médica en 1978 por C. Chan Gunn

de la escuela de medicina de la Universidad de Washington. Aunque este concepto es reciente, se pueden documentar descripciones antiguas sobre patologías que integran el síndrome de dolor neuropático. En su obra *De Locis Affectis*, Galeno opinaba que el dolor con sensación de adormecimiento no era un tipo de dolor específico, pues se podía sentir en cualquier parte del cuerpo. En 1764, Doménico Cotugno describió una neuralgia del nervio femoropoplíteo y en 1790 François Chaussier definió claramente la neuralgia, que fue reconocida como una entidad específica hasta 1802. Silas Weir Mitchell presentó una definición de la causalgia, introduciendo así la primera noticia precisa del dolor neuropático inducido por lesión, pero fue Riddoch en 1938 quien plasmó la definición que se ha mantenido en su esencia durante los últimos años. El Dr. John Scadding, neurólogo consultor del hospital de neurología y neurocirugía de Londres<sup>A,1</sup>, fue quien agregó a la definición tradicional de dolor neuropático, el concepto de "disfunción del sistema nervioso que involucra mecanismos fisiológicos y patológicos", manifestando que: "Cualquier lesión del sistema nervioso puede, potencialmente, ser el origen del dolor neuropático".

Con el objeto de estudiar esta patología se han desarrollado, a través de la historia, diversos modelos de experimentación. Estos generalmente consisten en lesiones parciales o totales del nervio ciático, lesiones de nervios raquídeos en la región lumbar y la utilización de fármacos como el placlitaxel<sup>1</sup>, la vincristina<sup>2</sup> y la estreptozotocina.<sup>3</sup> Estos fármacos producen dolor neuropático por inducción de toxicidad en los nervios periféricos. En la mayoría de los modelos que se utilizan en la actualidad, las alteraciones son realizadas en un miembro posterior, causando un daño parcial en los nervios periféricos o espinales.<sup>4</sup>

El dolor neuropático está ampliamente extendido alrededor del mundo, con cifras que llegan a alcanzar alrededor del 1,5% de la población mundial. Bowsher en 1991<sup>5</sup> comunicó una prevalencia

A. Segundo congreso del instituto mundial del dolor. Estambul, Turquía, 2001



estimada del 1% de la población general. Gilron<sup>6</sup> en su revisión sobre dolor neuropático menciona datos de prevalencia del 2 al 3% en la población general. Estudios más recientes en Europa, empleando una metodología a través de encuestas postales, han encontrado prevalencias de dolor neuropático del 8% en el Reino Unido<sup>7</sup> y de 6,9% en Francia.<sup>8</sup>

En América Latina se estima que el dolor neuropático afecta al 2% de la población general. En Colombia no se han llevado a cabo estudios poblacionales sobre la prevalencia y características sociodemográficas del dolor neuropático. Los estudios realizados por la ACED (Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor) denominados Encuesta Nacional de Dolor -la última realizada en el año 2010- no hacen mención específica del dolor neuropático.<sup>9</sup>

## Clasificación.

Tradicionalmente el dolor neuropático se ha clasificado en periférico y central, tomando en cuenta la localización anatómica de la lesión o disfunción nerviosa. Sin embargo, enfermedades como la diabetes, el alcoholismo, los efectos tóxicos de fármacos y otras patologías, no se limitan a un sitio específico (central o periférico), aun así, esta clasificación se mantiene, por su practicidad. Se sugiere, que al menos todos los tipos de dolor neuropático comparten un mecanismo fisiopatológico común.

Visto en términos porcentuales, se estima que el más frecuente de los casos de dolor neuropático, es la neuropatía diabética, seguido de la neuralgia postherpética, el dolor neuropático asociado al cáncer, entre otros.

## FISIOPATOLOGÍA

### Mecanismos periféricos y centrales generadores del dolor neuropático.

Los mecanismos responsables de la aparición del dolor neuropático se clasifican en periféricos y centrales. Los *mecanismos periféricos* implican, entre otros, la generación de una actividad espontánea anormal (descargas ectópicas) en

los nervios aferentes primarios, la disminución del umbral de activación de los nociceptores,<sup>4</sup> la comunicación cruzada entre fibras de transmisión,<sup>10</sup> la sobreactividad de los canales de Na<sup>+</sup> en los nervios periféricos<sup>17</sup> y la inflamación del nervio afectado.<sup>11, 14</sup>

El daño de las neuronas sensoriales puede desarrollar cambios en la excitabilidad de las neuronas vecinas, aún en las que no resultan inicialmente afectadas por la lesión. Estos cambios pueden generar potenciales de acción al aplicar cualquier tipo de estimulación en la periferia, inclusive estimulación inocua (alodinia).

**Tabla 1.** Síndromes de dolor neuropático más comunes - Clasificación.

DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO	DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL
Polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda y crónica	Mielopatía por compresión medular
Polineuropatía alcohólica	Mielopatía por VIH
Polineuropatía inducida por quimioterapia	Dolor relacionado con esclerosis múltiple
Síndrome doloroso regional complejo	Dolor relacionado con enfermedad de Parkinson
Neuropatías por atrapamiento	Mielopatía postisquémica
Neuropatías sensitivas por VIH	Mielopatías postradiación
Neuralgias iatrogénicas	Dolor por evento vascular cerebral
Neuropatías sensitivas idiopáticas	Dolor por lesión medular postraumática
Neuropatías por compresión o infiltración tumoral	Siringomielia
Neuropatías asociadas a síndromes por déficit nutricional	Aracnoiditis
Neuropatía diabética dolorosa	Dolor por infiltración o compresión tumoral
Dolor por miembro fantasma	
Neuralgia postherpética	
Plexopatía por radiación	
Radiculopatías (cervical, torácica y lumbar)	
Neuralgia del trigémino (tic doloreaux)	
Neuropatías relacionadas con exposición a tóxicos	
Neuralgias postraumáticas	

Los cambios pueden manifestarse a lo largo de la vía de la transmisión nociceptiva, por ejemplo, descargas ectópicas. Estas son más frecuentes en las fibras A; sin embargo, también ocurren en un grado más limitado en fibras o axones desmielinizados. Al producirse un foco ectópico, la frecuencia de impulsos que se transmite a lo largo de la vía del dolor puede ir en aumento en la medida en que la información avanza hacia su sitio de procesamiento final en la corteza cerebral. Esto significa que cada estación de relevo podría actuar como un amplificador de señales, deformando totalmente el mensaje nociceptivo, generando parestesia, disestesia y dolor de tipo quemante.

Entre los factores que aparecen como responsables de las descargas ectópicas figuran la sensibilización (*up-regulation*) de los canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje, la desensibilización (*down-regulation*) de los canales de K<sup>+</sup>, y la posible reducción del umbral de los canales receptores transitorios de potencial (Trp), que aunque son sensibles a cambios de temperatura también responden al tacto y al dolor.

Se sugiere que la actividad espontánea de los nociceptores de tipo C, es responsable de la sensibilización de las neuronas del asta dorsal y que la actividad espontánea de las fibras A mielinizadas (las cuales transmiten señales *no-nocivas*), está relacionada inicialmente con parestesias, pero posteriormente con disestesias y dolor.<sup>19</sup>

Después de un daño a un nervio periférico no sólo los canales de Na<sup>+</sup> están alterados, también los canales de calcio (Ca<sup>+2</sup>) participan en la generación de la alodinia y la hiperalgesia.

El uso de antagonistas específicos de los canales de Ca<sup>+2</sup> neuronales, producen una reducción de la hiperalgesia térmica y la alodinia mecánica en animales, cuando son administrados directamente en el sitio de la lesión, sugiriendo el efecto local de estos canales en la generación de hiperalgesia. Se ha descrito que en la neuropatía inducida por constricción crónica del nervio se incrementa la expresión de los canales de Ca<sup>+2</sup> en neuronas del ganglio de la raíz dorsal.

Con respecto a los *mecanismos centrales*, se han descrito diversas variaciones neuroquímicas en el entorno de la lesión, tales como la liberación de glutamato, de sustancia P, de óxido nítrico, e incluso modificaciones de la citoarquitectura neuronal (neuroplasticidad), que podrían inducir la activación patológica de las neuronas nociceptivas centrales.

También se considera anormal la disminución del umbral de activación de las neuronas de relevo de la vía del dolor, y las alteraciones del sistema de modulación endógena del dolor.

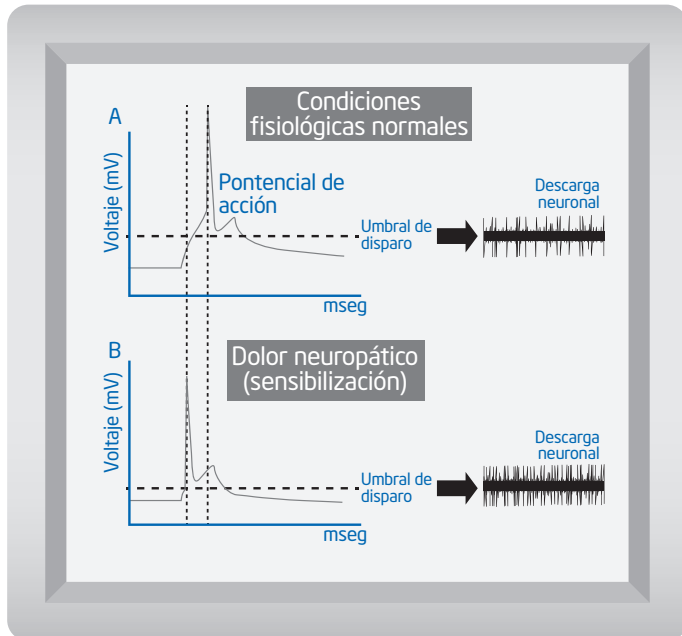
El daño en los aferentes primarios en los nervios periféricos puede inducir cambios anatómicos en el asta dorsal de la médula espinal. En condiciones fisiológicas normales, las diferentes fibras de los aferentes primarios terminan en zonas específicas del asta dorsal denominadas láminas. Sin embargo, esta distribución específica puede verse afectada bajo ciertas condiciones patológicas, incluyendo el dolor neuropático. Estas reorganizaciones neuronales son causadas por la expresión de diversos factores y podrían provocar la alodinia.

Los incrementos en la excitabilidad de las neuronas de la vía del dolor que se producen en condiciones de neuropatía son consecuencia directa del fenómeno conocido como sensibilización (*up-regulation*). Bajo esta condición ocurre una disminución del umbral de respuesta de las neuronas nociceptivas, que a su vez trae como consecuencia un incremento en la generación y en la frecuencia de transmisión de los impulsos en la vía del dolor (Figura 1).

La sensibilización es debida, al menos en parte, a la exposición de mediadores nociceptivos en la zona de lesión. En estudios experimentales de dolor neuropático, por ejemplo, se ha determinado un incremento de la actividad de la óxido nítrico sintasa (y es de suponer que también del óxido nítrico), alcanzándose un efecto antinociceptivo con inhibidores de esta enzima.<sup>18</sup>

Naik y col.<sup>16</sup> demostraron, en animales con neuropatía, que el uso de precursores del óxido nítrico (L-arginina, nitroprusiato de sodio, etc.) potenciaba la hiperalgesia y la alodinia.

**Figura 1.** Generación del potencial de acción. A. en condiciones fisiológicas normales. B. En una neurona sensibilizada (el umbral de disparo para el potencial de acción disminuye y se facilita la generación de descargas).

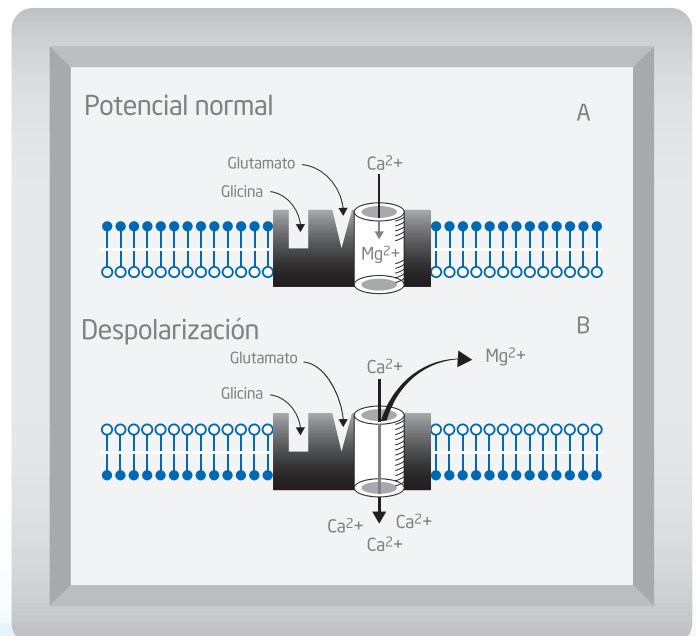


Por otra parte, la presencia de otro neuromodulador, la sustancia P, ha sido evaluada en estados de dolor crónico, y se ha determinado su aumento en animales con neuropatías. De hecho, la utilización de antisero de sustancia P en ratas neuropáticas produce un efecto antialodínico en los animales tratados. En este mismo contexto, también se ha demostrado el incremento del neurotransmisor excitatorio glutamato, de la ciclooxigenasa-2 y el de diversos tipos de prostaglandinas en animales con neuropatía periférica.

La coliberación de glutamato y de sustancia P en las terminales centrales de los aferentes primarios en las neuronas nociceptivas activa sólo a un número restringido de receptores de aminoácidos excitatorios pre y postsinápticos.<sup>12</sup> Al continuar la generación de estos impulsos nociceptivos, se logran activar otros tipos de receptores, incluyendo el NMDA, tanto a nivel pre como postsináptico. Lo anterior origina impulsos anormales persistentes en la médula espinal y con ello se provoca un estado de hiperexcitabilidad y de dolor sostenido.

En condiciones fisiológicas normales, la liberación de glutamato inicialmente sólo provoca la activación de un grupo de receptores, dado que a ese valor de corriente de membrana los receptores de NMDA están desactivados, debido a que el ión magnesio se encuentra bloqueando el canal. Si la estimulación nociva persiste, el efecto acumulado de la liberación de glutamato produce un nivel suficiente de despolarización de la membrana postsináptica, que a su vez induce un cambio conformacional en el receptor, lo cual permite eliminar el bloqueo ejercido por el magnesio. De esta manera, el magnesio sale al exterior de la célula en conjunto con el ión  $K^+$  y el canal del receptor NMDA queda completamente desbloqueado, permitiendo el influjo iónico de  $Ca^{2+}$  y  $Na^+$ , lo cual se traduce en una despolarización neuronal masiva, que se añade a la ya existente (figura 2).

**Figura 2.** Receptor NMDA. (A) despolarización. Se observa el ión magnesio que ocupa el lugar dentro del canal. (B) Al iniciar la descarga, el magnesio desbloquea el canal y permite la entrada de otros iones.



El  $\text{Ca}^{+2}$  que ingresa a la célula por el canal del receptor de NMDA, sumado a la actividad de los canales de  $\text{Ca}^{+2}$  dependientes de voltaje, activa a una serie de neuromoduladores tales como la fosfolipasa A2, prostaglandinas, sustancia P y colecistoquinina (CCK), entre otras. Estas sustancias, al interactuar con sus receptores postsinápticos, mantienen una prolongada excitabilidad neuronal, la cual puede ser revertida con la administración de sus respectivos antagonistas. En este contexto, se ha determinado que el aumento en las concentraciones de  $\text{Ca}^{+2}$  en el asta dorsal disminuye después de administrarse un antagonista de los receptores de NMDA en los animales de experimentación.

Los estados de hiperalgia primaria, los de alodinia, así como los aumentos en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve y la hiperalgia secundaria en los tejidos no lesionados (dolor referido), son procesos patológicos que persisten después de que ha desaparecido la lesión periférica y que al parecer dependen, en buena medida, de los cambios centrales asociados a los receptores NMDA.

## **Dolor neuropático y el sistema inmunitario.**

Cuando se desarrollaron los primeros modelos animales para inducir neuropatía, el daño al tejido y la pérdida de axones mielinizados y amielínicos en el nervio ciático fueron considerados el factor fundamental para la producción de los síntomas del dolor neuropático. Sin embargo, el proceso fisiopatológico asociado al dolor neuropático no sólo involucra vías neuronales, sino también a las células de *Schwann*, a la microglía, los astrocitos y a los componentes periféricos y centrales del sistema inmunitario<sup>14</sup> lo cual contribuye a facilitar la degeneración de las fibras nerviosas lesionadas. Esto significa que el daño local se extiende y conlleva a fenómenos de hiperalgia primaria y secundaria.

Se ha descrito que inmediatamente después de una lesión en el tejido nervioso se produce una respuesta rápida en el sitio del daño debido a la presencia de mediadores vasoactivos, incluyendo la sustancia P,

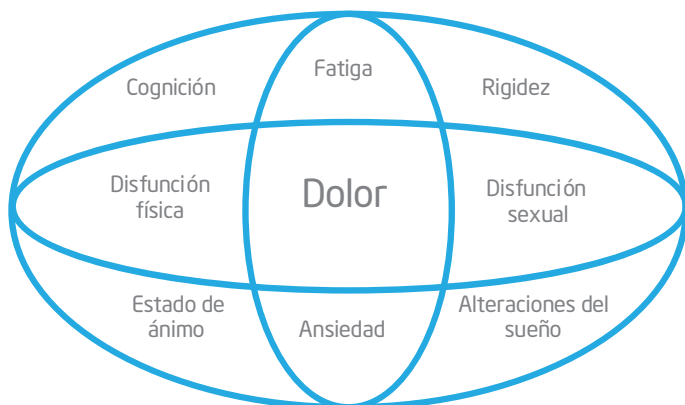
la bradiquinina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la IL-10 y el óxido nítrico. Estos mediadores son liberados por los axones dañados y ocasionan una reacción inflamatoria e hiperemia. En consecuencia, se forma un denso infiltrado celular, principalmente compuesto por macrófagos, linfocitos T y mastocitos.

## FIBROMIALGIA

La fibromialgia es un trastorno crónico caracterizado por dolor multifocal y otros síntomas somáticos asociados como fatiga, insomnio, problemas cognitivos y de memoria e incluso trastornos psicológicos.

La fibromialgia es un desorden persistente y potencialmente debilitante que puede tener un efecto devastador sobre la calidad de vida,<sup>37</sup> mermando la capacidad del paciente para trabajar y participar en las actividades cotidianas, así como las relaciones que afectan a la familia, amigos y empleadores.<sup>38</sup> Además, la fibromialgia impone una pesada carga económica para la sociedad y para el paciente,<sup>39</sup> por lo tanto es necesario realizar un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado.

Los síntomas característicos para identificar la fibromialgia son el dolor crónico generalizado, la fatiga y los trastornos del sueño, no obstante, se describen múltiples dominios dentro de la sintomatología (Figura 3).



**Figura 3.** Dominios sintomáticos propuestos para la fibromialgia.

### Aspectos históricos y epidemiológicos de la Fibromialgia.

Los síndromes consistentes con lo que hoy se denomina fibromialgia han sido reconocidos y se han descrito en la literatura médica por más de cien años. Frouep, un médico francés, en 1763, describe un trastorno llamado "reumatismo muscular" con

síntomas que incluían "dolor en las partes carnosas, sin fiebre". Coger, en 1904, introdujo el término "fibrositis", porque en ese entonces se creía que los síntomas eran causados por la inflamación del tejido fibroso en el músculo. En la década de 1970, se desarrolló el concepto contemporáneo de fibrositis (es decir, un trastorno caracterizado por alteraciones del sueño y puntos sensibles), luego, durante los próximos veinte años, con la llegada de los medicamentos antiinflamatorios, se encontró un alivio parcial del dolor, y de otros síntomas, en estos pacientes. Se inició entonces la exploración mediante biopsias musculares, pero estas no hallaron inflamación, por lo que el término fibrositis se convirtió en algo incongruente con el conocimiento y la comprensión moderna de la enfermedad. Fue sólo con el uso del término fibromialgia, en lugar de fibrositis, para describir la condición, en la década de 1980 y la publicación del trabajo del *American College of Rheumatology* (ACR) en 1990, que surgió un concepto más unificado de este síndrome.

La fibromialgia no parece estar relacionada con un origen étnico, cultural, nivel de industrialización o de riqueza, por lo tanto es un problema global. Aproximadamente el 2 - 4% de la población sufre de fibromialgia. Las mujeres representan actualmente el 80% a 90% de los casos diagnosticados (basados en los criterios del *American College of Rheumatology*) con lo cual esta prevalencia presenta grandes diferencias entre sexos, siendo de un 3 a un 4% en las mujeres frente a un 0,5% en hombres. Este hecho puede estar influenciado por la sensibilidad del diagnóstico basado en los criterios actuales.<sup>50</sup> Los familiares de las personas con fibromialgia tienen un riesgo más alto de desarrollar la enfermedad.<sup>49</sup> Los factores ambientales, incluyendo traumatismos físicos o lesiones, infecciones (enfermedad de Lyme y hepatitis C), y otros factores de estrés (por ejemplo, trabajo, vida familiar e historia de abuso), plantean riesgos adicionales. La edad pico de inicio se encuentra entre los 30 a los 50 años, aunque aproximadamente el 8% de las mujeres tendrán este síndrome hasta la edad de 70 años.

Es importante destacar que en la actualidad el promedio en el tiempo para el diagnóstico es de 5 años, resultando en un retraso importante en el tratamiento y una atención médica potencialmente subóptima.

## Fisiopatología de la fibromialgia.

La fibromialgia es un trastorno del procesamiento sensorial a menudo asociado a una predisposición genética y a una exposición a factores de estrés de carácter físico o psicológico.<sup>52</sup>

Los avances en la comprensión de la fisiopatología de la fibromialgia y la presentación clínica han mejorado su detección y diagnóstico en la práctica médica. Investigaciones recientes sugieren que el dolor crónico generalizado, que es el principal síntoma de la fibromialgia, es de origen neurogénico.<sup>40</sup> En este concepto, se postula una alteración del procesamiento aferente, lo que resulta en el aumento de los estímulos periféricos, especialmente los de tipo nociceptivo, por lo que además de los síntomas principales, los pacientes pueden experimentar disestesias, rigidez, falta de equilibrio, síntomas orales / oculares (por ejemplo, la queratoconjuntivitis seca), dolores de cabeza y disfunción sexual.

La experiencia aumentada del dolor en personas con fibromialgia está asociada, en parte, con la facilitación espinal excesiva de la señalización nociceptiva aferente hacia las regiones superiores de procesamiento cortical del dolor y con deficiencias de los mecanismos corticales responsables de la amortiguación de la nocicepción.<sup>53</sup> Estos mecanismos han sido demostrados mediante estudios de neuroimagen, donde se observa la asociación con el procesamiento aberrante de los estímulos dolorosos en el sistema nervioso central,<sup>41</sup> por lo que los estudios clínicos recientes han explorado el uso de compuestos farmacológicos dirigidos a uno o ambos de estos mecanismos.

## Diagnóstico de la fibromialgia.

El diagnóstico de la fibromialgia es fundamentalmente clínico, basado en los signos y síntomas del paciente. Se considera el paso fundamental para una atención más efectiva y lograr mejores resultados. Los criterios del *American College of Rheumatology* para fibromialgia incluyen un historial de dolor generalizado que dura 3 meses o más. El dolor generalizado se define como el dolor por encima y por debajo de la cintura y en ambos lados del cuerpo, además, debe existir dolor en el esqueleto axial (columna cervical, región torácica anterior, columna torácica o lumbar) (figura 4).

De acuerdo al *American College of Rheumatology* el paciente debe tener dolor a la palpación digital en 11 de los 18 sitios estandarizados, comúnmente conocidos como *puntos sensibles*, para ser diagnosticado con fibromialgia. Estos criterios diagnósticos, que logran una sensibilidad del 88,4% y una especificidad del 81,1%, fueron diseñados para estandarizar el diagnóstico de pacientes con fibromialgia y fueron desarrollados en escenarios de ensayos clínicos. Como una posible alternativa a estos criterios del *American College of Rheumatology*, para su uso en entornos clínicos más reales, Wolfe y col.<sup>42</sup> han propuesto recientemente criterios clínicos para el diagnóstico de fibromialgia que no se basan en el recuento de los puntos sensibles. Estos nuevos criterios propuestos tienen en cuenta, no sólo el dolor, sino también otros síntomas relacionados con la fibromialgia y están destinados a evaluar la gravedad de los mismos. Esta propuesta plantea aplicar una escala de gravedad de los síntomas centrada en síntomas físicos y en síntomas somáticos en general. Los primeros reportes indican una clasificación correcta de los pacientes en un 88,1% de los casos diagnosticados por los criterios del *American College of Rheumatology*, sin embargo aún falta experiencia para su recomendación general.

La fibromialgia es un diagnóstico clínico basado en las características únicas del trastorno y no sólo como un diagnóstico de exclusión. La triada clásica<sup>43</sup>

incluye dolor crónico generalizado de larga duración ( $\geq 3$  meses), trastornos del sueño y fatiga. Otros síntomas asociados incluyen rigidez, sensibilidad, trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, depresión y / o ansiedad), y dificultades cognitivas (por ejemplo, dificultad para concentrarse, olvido y pensamiento desorganizado).<sup>44</sup> Los síntomas de la fibromialgia pueden aumentar y disminuir de intensidad día a día y variar además en su localización física. Una historia clínica y examen físico son los pilares de su reconocimiento y no se requieren pruebas de laboratorio o pruebas radiológicas adicionales para su diagnóstico.<sup>45</sup>

La fibromialgia se presenta regularmente asociada a otros trastornos como los del estado de ánimo o de ansiedad,<sup>46</sup> síndromes de dolor regional que pueden compartir ciertas características fisiopatológicas, síndrome del intestino irritable, cefalea tensional / migraña, cistitis intersticial o síndrome de vejiga dolorosa, prostatitis crónica o prostadina, desorden temporomandibular, dolor crónico en la pelvis, y vulvodinia.<sup>47</sup> La identificación de los trastornos coexistentes con la fibromialgia puede ayudar a revelar factores contribuyentes

y que probablemente deban ser abordados en un plan de manejo médico integral, especialmente en pacientes con enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide y el lupus.<sup>47</sup>

Cada vez más los pacientes con fibromialgia se presentan a los médicos de atención primaria para realizar un diagnóstico inicial y continuar su asistencia médica. Los pacientes con diagnósticos de fibromialgia más tempranos refieren mayor satisfacción en relación a su salud y una disminución de sus síntomas a largo plazo.<sup>51</sup>

Esto ha determinado un principio importante del manejo de estos pacientes, de forma tal que si se sospecha el diagnóstico de fibromialgia se debe iniciar el manejo, antes de la determinación de otros posibles trastornos coexistentes u otras causas que originen el cuadro actual del paciente.

### Pronóstico.

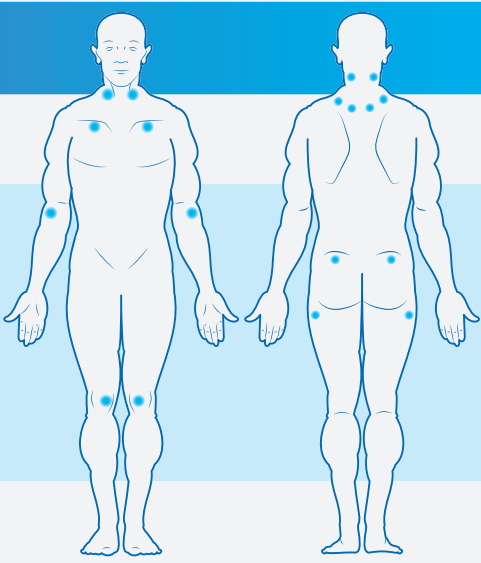
La fibromialgia tiene un importante efecto en la calidad de vida del paciente. Aún mantiene una importante tasa de subdiagnóstico y por lo tanto de manejo inadecuado.

### Criterios del American College of Rheumatology para Fibromialgia.

Historia de dolor generalizado (presente durante  $\geq 3$  meses)  
Es diagnóstico de Fibromialgia si son positivos 11 de los 18 sitios estandarizados (puntos sensibles) en la palpación digital.

- Occipucio (2) en la inserción del músculo suboccipital.
- Cervical bajo (2) en la parte anterior de los espacios intertransversos de C5 a C7.
- Trapecio (2) - en el punto medio del borde superior.
- Supraespinoso (2) - en el origen, sobre la espina de la escápula, cerca del borde medial
- Segunda costilla (2) - parte superior lateral de la segunda unión costocostal.
- Epicóndilo lateral (2) - 2 cm distal a los epicóndilos.
- Glúteo (2) - en el cuadrante superior externo de los glúteos.
- Trocánter mayor (2) - por detrás de la prominencia trocánterica.
- Rodilla (2)

La palpación digital debe realizarse con una fuerza aproximada de 4 kg. Si un punto es sensible pero no doloroso se debe descartar como positivo



Referencia: Wolfe F, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:160-72.

Figura 4. "puntos sensibles" de acuerdo a los criterios del *American College of Rheumatology*.

Anteriormente se pensaba que la fibromialgia era inevitablemente una condición de por vida, los estudios más recientes indican una tasa de remisión hasta del 25% (aunque es probable que algunos síntomas residuales persistan incluso en estos casos). Los resultados clínicos mejoran al tener un manejo integral, adecuado y oportuno de la patología.

## CONVULSIONES PARCIALES

La epilepsia es una afección crónica producida por diferentes etiologías, caracterizada por la repetición de crisis debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales asociadas a síntomas clínicos o paraclínicos. Una crisis epiléptica es la aparición transitoria de signos y/o síntomas anormales causados por la excesiva actividad neuronal del cerebro, mientras que la epilepsia es un trastorno caracterizado por una predisposición a generar crisis epilépticas y es considerada una afección crónica del sistema nervioso central. Para el diagnóstico de la epilepsia se exige la ocurrencia de por lo menos una crisis convulsiva. La crisis convulsiva se relaciona con descargas anormales de alto voltaje, hipersincrónicas y simultáneas, de un conjunto de neuronas circunscritas a una zona específica del sistema nervioso central denominada foco epileptógeno. Estas células generan estímulos eléctricos que se transmiten a neuronas vecinas produciendo una potenciación postetánica que va a expandir esta actividad eléctrica a todo el sistema nervioso central de forma muy rápida.

Desde el punto de vista clínico se han definido dos tipos de crisis epilépticas en humanos, generalizadas y parciales. Las crisis parciales presentan manifestaciones clínicas (síntomas o signos motores, sensitivos, autonómicos o psíquicos) y electroencefalográficos que reflejan descargas de un sistema de neuronas localizadas en una parte del hemisferio cerebral. Aproximadamente el sesenta por ciento de personas con epilepsia tienen crisis focales. Durante una crisis focal, la persona experimenta sentimientos o sensaciones inusuales que pueden expresarse de diferentes formas; sentimientos súbitos e inexplicables de alegría, ira, tristeza o náuseas, también puede escuchar, oler, saborear, ver o sentir cosas que no son reales, pueden mostrar comportamientos repetitivos y extraños como parpadeos, tics, movimientos de la boca o hasta caminar en círculos (automatismos).



## Fisiopatología.

Las causas más conocidas de las convulsiones son: alteraciones genéticas, anoxia perinatal, traumatismos, tumores, malformaciones congénitas, alteraciones metabólicas, intoxicaciones farmacológicas e infecciones del sistema nervioso, pero en un rango comprendido entre el 55 y el 85% del total de los casos no se conoce la causa de la enfermedad.

Durante las crisis epilépticas se producen descargas eléctricas desordenadas de ciertas poblaciones neuronales en el Sistema Nervioso Central, donde la conciencia del paciente puede verse afectada y son debidas a una despolarización rápida de iones ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ), en una población de neuronas susceptibles.

La comunicación normal entre las neuronas está regulada por medio de un complejo equilibrio entre señales excitatorias e inhibitorias. Si este equilibrio llega a ser alterado, ya sea por sobreexcitación o por reducción de la inhibición que regulan los procesos de comunicación neuronal, pueden producirse descargas descontroladas que conduzcan a una crisis epiléptica.<sup>66</sup> En la despolarización de la membrana neuronal, los iones de  $\text{Ca}^{+2}$  desempeñan un papel importante debido a que son mensajeros intracelulares que regulan funciones como: liberación de neurotransmisores, neurosecreción, excitación neuronal, supervivencia de neuronas y regulación de expresión de genes. El ingreso de  $\text{Ca}^{+2}$  a través de la membrana plasmática representa una forma para controlar el nivel intracelular de  $\text{Ca}^{+2}$ .

Las principales regiones cerebrales que han sido consideradas como focos epilépticos son la neocorteza y el hipocampo, aunque también ha recibido gran atención la amígdala. Las auras constituyen una crisis parcial simple ya que la conciencia se preserva en el paciente epiléptico y porque sólo involucra a un área del cerebro. Desde un enfoque fisiopatológico, el aura epiléptico se presenta como respuesta a la activación de una región cortical funcional, debida a una breve descarga neuronal anormal, unilateral y localizada.

El tipo y las características del aura que desarrollará el paciente dependerán de la función del área cortical donde se origine la descarga neuronal. Las auras pueden ocurrir aisladamente o progresar hacia una crisis parcial compleja, donde va a haber afectación de la conciencia o hacia una crisis tónicoclónica generalizada. Desde el punto de vista psiquiátrico el aura se define como una experiencia súbita de sensaciones que indican el inicio de una crisis parcial. Esta descarga parcial dará origen a ciertas manifestaciones que pueden ser físicas o psíquicas, pero siempre la experiencia se presenta con gran intensidad y en una forma completamente pasiva o automática. La presencia de cuatro signos; aparición súbita, pasividad o automatismo, gran intensidad y rareza constituyen la herramienta clínica para hacer el diagnóstico diferencial entre epilepsia y algún desorden psiquiátrico.<sup>67</sup>

## Fármacos anticonvulsivantes.

Los fármacos antiepilépticos combaten los ataques a través de interacciones con una variedad de dianas o blancos celulares. Las acciones se clasifican en tres grandes grupos:<sup>68</sup>

- Modulación de los canales iónicos dependientes de voltaje (principalmente  $\text{Na}^+$  y también los canales de  $\text{Ca}^{+2}$ ).
- Efectos sobre los sistemas GABA, incluyendo una mayor inhibición sináptica mediada por receptores GABA.
- La inhibición de la excitación sináptica mediada por receptores de glutamato ionotrópicos.

**Canales de sodio:** La acción fundamental de los antiepilépticos que actúan sobre canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje, como la fenitoína, la Carbamacepina y la lamotrigina, es la de reducir la liberación de glutamato, en particular, por el potencial de acción de alta frecuencia de disparo, como ocurre durante las descargas epilépticas.<sup>69</sup> Al bloquear los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje también se reduce la propagación de potenciales

de acción desde el soma hacia las dendritas y puede reducir la amplificación dendrítica de los potenciales sinápticos. En conjunto, estas acciones inhiben la propagación de la actividad epiléptica.

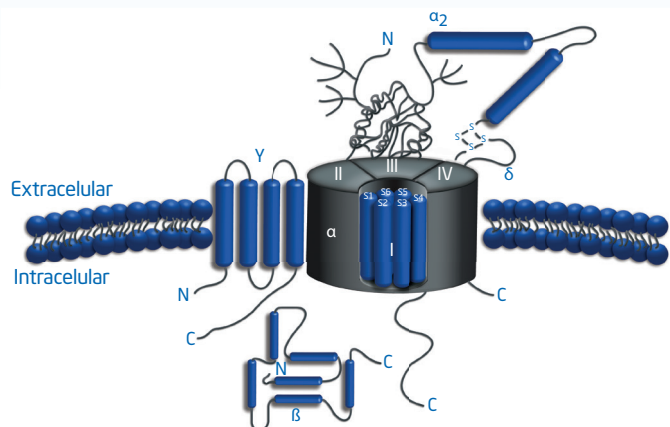
**Canales de calcio:** La vía más importante para la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  en las células excitables (células musculares, neuronas y células de las glándulas neuroendocrinas) son los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje (CCDV). Al abrirse, permiten el flujo selectivo de iones  $\text{Ca}^{2+}$  a través del poro del canal, iniciándose una variedad de procesos intracelulares entre los que se incluyen la liberación de neurotransmisores, la expresión génica, la modulación de la excitabilidad de la membrana, etc.

De esta forma, los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  constituyen el enlace fundamental entre las señales eléctricas de la superficie de la membrana y las respuestas bioquímicas intracelulares.

Se han descrito seis tipos funcionales de canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , denominados T, L, N, P, Q y R. Estos se pueden clasificar atendiendo a sus propiedades biofísicas y farmacológicas; cada tipo de canal se distingue por su permeabilidad específica y selectiva por cationes fisiológicamente relevantes. Todos los canales dependientes de voltaje comparten la característica de poseer cuatro dominios homólogos o subunidades (I-IV), cada uno compuesto por seis segmentos hidrofóbicos transmembrana (S1-S6) (figura 5).

La evidencia de que los CCDV pueden desempeñar un papel importante en la epilepsia se remonta a las investigaciones realizadas en la década de los sesenta, las cuales demostraban que la disminución en la concentración del  $\text{Ca}^{2+}$  libre extracelular puede desencadenar hiperexcitabilidad en el tejido cerebral<sup>70</sup> muy similar a la observada en respuesta a despolarizaciones paroxísticas. Se considera que las corrientes de  $\text{Ca}^{2+}$  contribuyen al desarrollo de la epilepsia por el aumento de las respuestas postsinápticas en somas y dendritas durante varios periodos de excitación excesiva.<sup>71</sup>

La activación de los CCDV desencadena cambios en la expresión génica, lo que sugiere su participación en el desarrollo de la epilepsia. Los iones  $\text{Ca}^{2+}$  transportados por los canales de tipo L hacia el interior de la célula, están implicados en la



**Figura 5.** Representación del canal del calcio dependiente de voltaje. Se muestran los dominios (I, II, III, IV) y subunidades ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ) que conforman el canal. Cada dominio consta de seis segmentos hidrofóbicos transmembrana (S1-S6). Las subunidades  $\alpha_2$  y  $\delta$  están unidas por puentes disulfuro.

regulación de la expresión génica, mientras que el aumento en el nivel de  $\text{Ca}^{2+}$  en las terminales presinápticas está relacionado con mecanismos de excitación y secreción.

El incremento en el  $\text{Ca}^{2+}$  promueve la liberación de neurotransmisores en la terminal presináptica, como el glutamato y el GABA en la sinapsis. En la neurona postsináptica, el incremento en el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular ha sido asociado con varios factores causantes de epileptogénesis como una despolarización sostenida, activación inducida y excitoneurotoxicidad.

Curiosamente, la Pregabalina parece tener una acción preferencial sobre la liberación de glutamato y sólo afecta débilmente a la liberación de GABA.<sup>72-73</sup>

## TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

El trastorno de ansiedad generalizada es un trastorno psiquiátrico crónico importante y recurrente que se caracteriza por ansiedad crónica irrealista, exagerada preocupación, tensión, incluso con un problema pequeño, por un período de al menos 6 meses asociado con una importante comorbilidad (*American Psychiatric Association*).<sup>80</sup> Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada tienen síntomas físicos, tales como tensión, fatiga, trastornos del sueño, dolor, colon irritable y patologías asociadas, como diabetes y enfermedades cardíacas. Se considera una condición muy importante en términos económicos para la sociedad,<sup>81</sup> con una alteración de la calidad de vida de grandes implicaciones.

### Epidemiología.

Sigmund Freud observó lo que se denominó "ansiedad flotante" en el público en general a principios de 1900. En 1980, la Asociación Psiquiátrica Americana cambió su clasificación de ese momento y separó la neurosis de ansiedad en dos condiciones independientes; el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de pánico.

Los trastornos de ansiedad son uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes, tienen una prevalencia en la población general del 5% con una incidencia más marcada en las mujeres (en los hombres la incidencia es la mitad que en las mujeres). Suelen presentarse por primera vez antes de los 25 años de edad. Sin tratamiento, el trastorno de ansiedad generalizada cursa de forma crónica, con una baja tasa de remisión y una moderada tasa de recurrencia. Los factores de riesgo para el trastorno de ansiedad generalizada incluyen antecedentes familiares de la enfermedad, aumento del estrés, historia de violencia física o emocional y otros traumas. Se ha reportado una asociación entre el tabaquismo y la ansiedad, el riesgo de trastorno de ansiedad generalizada entre los adolescentes que fuman en exceso es de cinco a seis veces el riesgo entre los no fumadores.

También se han postulado diversas situaciones sociales como factores de riesgo, como el estado civil (separado y divorciado) y la actividad laboral (desempleado). Algunas enfermedades médicas se asocian a menudo con ansiedad, por ejemplo, el trastorno de ansiedad generalizada se presenta en un 14% de los pacientes con diabetes.

### Enfermedades psiquiátricas coexistentes.

La enfermedad psiquiátrica coexistente más común en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada es la depresión mayor, esta ocurre en casi dos tercios de los pacientes. El trastorno de pánico se asocia en una cuarta parte de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada y el abuso del alcohol en más de la tercera parte.

Los estudios de gemelos indican una predisposición genética común tanto al trastorno de ansiedad generalizada como al trastorno depresivo mayor (TDM), al parecer relacionado con una variante genética del gen transportador de la serotonina que predispone a las personas a ambas condiciones,<sup>82</sup> siendo la ansiedad, casi siempre, el trastorno primario y aumentando de forma secundaria el riesgo de depresión. Es importante destacar que los pacientes que padecen del trastorno de ansiedad generalizada, asociada a otra condición psiquiátrica, tienen una peor respuesta al tratamiento que aquellos sin enfermedades coexistentes, por lo cual se deben tomar medidas necesarias para un óptimo manejo. Cuando el trastorno de ansiedad generalizada complica la depresión mayor, existe un riesgo elevado de suicidio.

Cuando el cuadro inicia después de los 35 años de edad, en ausencia de antecedentes personales o familiares, con una buena adaptación al estrés y una mala respuesta al tratamiento convencional de la ansiedad, se deben descartar otras condiciones que expliquen la ansiedad, no como enfermedad, sino como un síntoma. Entre estas condiciones se deben considerar enfermedades médicas (por ejemplo, cardíacas, pulmonares, neurológicas o endocrinas, incluyendo el hipertiroidismo), el

consumo de drogas (por ejemplo, la cocaína y otros estimulantes como la cafeína), síndromes de abstinencia (por ejemplo, el cese del uso de alcohol, opiáceos, benzodiazepinas), y el uso de medicamentos (por ejemplo, corticosteroides, simpaticomiméticos y medicamentos a base de hierbas como el ginseng).

## Preludyo® (Pregabalina)

En el año 2011, en su proceso de brindar nuevos y mejores productos, Tecnoquímicas S.A., desarrolla Preludyo®, marca comercial de Pregabalina, con el fin de brindar a los pacientes un medicamento de excelente calidad que cubra todas sus necesidades.

Para cumplir este propósito, en el año 2009, se incluyó el protocolo de investigación de bioequivalencia entre Preludyo® Cápsulas de 150 mg, versus Lyrica® Cápsulas de 150 mg, del laboratorio Pfizer.

La demostración de la biodisponibilidad en estudios *in vivo*, representa el complemento biológico a las buenas prácticas de manufactura y de control de calidad en el ciclo de vida de un medicamento. Los resultados de los estudios de Biodisponibilidad y/o Bioequivalencia *in vivo*, facilitan la interacción constante entre la valoración de disponibilidad y disposición del principio activo en el organismo y el mejoramiento, la innovación y el desarrollo continuo de productos farmacéuticos con eficacia y seguridad demostrada.

El principio activo de Preludyo®, de excelente calidad, está respaldado por un estudio de Bioequivalencia y biodisponibilidad, realizado con los más altos estándares de calidad que certifican **Equivalencia Farmacéutica, Biodisponibilidad y Bioequivalencia Promedio** (*Average Bioequivalence*), por lo que podemos afirmar -sin ninguna duda- la equivalencia terapéutica e intercambiabilidad en la prescripción.

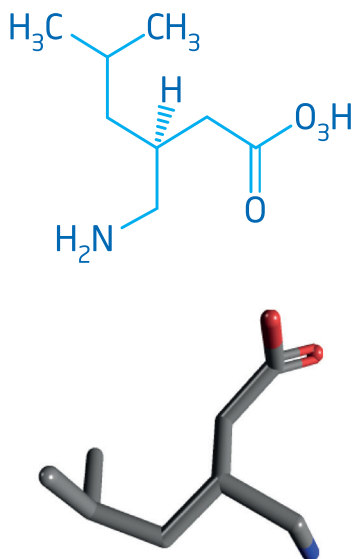
## Farmacodinamia

La Pregabalina (3-isobutil ácido gamma aminobutírico (GABA)), es el S-enantiómero farmacológicamente activo del isobutil-GABA, el cual es una mezcla racémica y se considera un análogo del GABA (figura 6).

La Pregabalina se une con alto grado de afinidad al sitio  $\alpha_2\delta$  (alpha 2 delta) tipo 1, de los canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dependientes de voltaje, en el sistema nervioso. Esta unión disminuye la entrada de

calcio a la neurona con una importante reducción de las corrientes de  $\text{Ca}^{2+}$  neuronal, provocando la inhibición de la liberación de neurotransmisores, como la noradrenalina, la sustancia P y el glutamato.

**Figura 6.** Estructura Bidimensional y Tridimensional de la Pregabalina



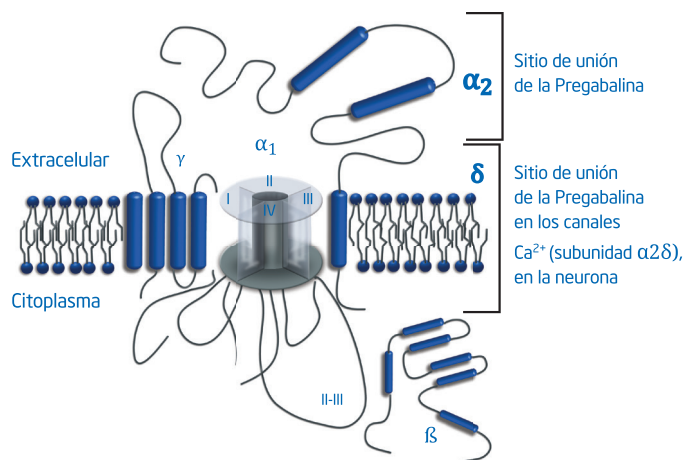
Se piensa que los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje existen en la membrana plasmática como proteínas heteroméricas (compuesta por subunidades no idénticas), en la cual la subunidad  $\alpha$  se asocia con dos subunidades auxiliares, la subunidad intracelular  $\beta$  y la subunidad  $\alpha_2\delta$ ; ambas relacionadas con el transporte de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de canales. Mediante pruebas bioquímicas, inmunocitoquímicas y de mutación, se ha comprobado que las subunidades  $\alpha_2\delta$  tipo 1; 2 y 3, están ancladas a moléculas de glucosilfosfatidilinositol, lo que le confiere su función de transporte de  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>101</sup>

La subunidad  $\alpha_2\delta$  representa, en realidad, una familia de cuatro proteínas relacionadas, codificadas por genes diferentes. El primer miembro en ser identificado fue  $\alpha_2\delta$  tipo 1, con expresión ubicua. Las proteínas  $\alpha_2\delta$  tipo 2,  $\alpha_2\delta$  tipo 3 y  $\alpha_2\delta$  tipo 4 cambian cierto porcentaje de la secuencia de aminoácidos (54%, 26% y 25%, respectivamente), con respecto al tipo 1. La proteína  $\alpha_2\delta$  tipo 2 se

encuentra en varios tejidos, incluyendo cerebro y corazón,  $\alpha_2\delta$  tipo 3 es específica del cerebro, y  $\alpha_2\delta$  tipo 4 se encuentra en tejido endocrino y en niveles muy bajos en el cerebro. Todas las subunidades  $\alpha_2\delta$  son escindidas postraduccionalmente a péptidos  $\alpha_2$  y  $\delta$ , que luego son unidos de forma covalente por un puente disulfuro. Se cree que las subunidades  $\alpha_2\delta$  tipos 1 y 2 forman complejos con muchos tipos de canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , aumentando la amplitud de corriente y también promoviendo el tráfico iónico.

En modelos animales las mutaciones del gen que codifica la subunidad  $\alpha_2\delta$  origina convulsiones espontáneas en forma de punta onda, confirmando el papel de estas proteínas en la regulación de la susceptibilidad a las convulsiones. También se ha encontrado un incremento de la proteína  $\alpha_2\delta$  en el ganglio de la raíz dorsal de las neuronas, en el curso del dolor neuropático.<sup>102</sup>

La unión específica de la Pregabalina a la subunidad  $\alpha_2\delta$  de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje, parece estar implicada en su mecanismo de acción en el alivio del dolor neuropático (acción analgésica), los estados de ansiedad (acción ansiolítica) y acción antiepiléptica (figura 7).



**Figura 7.** Representación del canal del calcio dependiente de voltaje, con los sitios de unión de la Pregabalina.

## Farmacocinética

### Inicio de acción.

Para el tratamiento del dolor dental, luego de cirugía, se ha utilizado la Pregabalina mostrando un inicio de acción en aproximadamente 30 minutos. Hill y col.<sup>98</sup> estudiaron la Pregabalina en pacientes a los cuales se les practicó cirugía electiva para exéresis dental de por lo menos un molar que tuviera impacto parcial o total. Los resultados mostraron una diferencia significativa entre la Pregabalina y el placebo, con menor tiempo de inicio de acción analgésica y mayor tiempo de acción.

**Absorción:** La Pregabalina es altamente lipofílica y se absorbe principalmente en el colon proximal, la absorción en el colon distal es pobre. La Pregabalina se absorbe rápidamente tras la administración oral de una única dosis de hasta 300 mg, con valores de  $t_{m\acute{a}x}$  entre 0,7 a 1,3 horas. El pico de concentración plasmática máximo se logra en aproximadamente 1,5 horas. Luego de una fase de distribución muy corta, las concentraciones plasmáticas disminuyen. Los valores promedios de la  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC (área bajo la curva) son proporcionales a la dosis. Los valores medios de eliminación ( $T_{1/2}$ ) varían desde 4,6 hasta 6,8 horas y son independientes de la dosis. La variabilidad farmacocinética, evaluada mediante el porcentaje del coeficiente de variación (%CV), es muy baja para la Pregabalina.

**Efecto de los alimentos:** Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 1,5 horas luego de la administración oral de Pregabalina en condiciones de ayuno. Si se administra con alimentos la tasa de absorción disminuye, lo que resulta en una disminución de la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 25% y retraso de la concentración plasmática máxima hasta en 1,5 horas ( $t_{m\acute{a}x}$  de 3 horas aproximadamente), no obstante, el AUC no se modifica significativamente, al igual que la vida media plasmática. La administración junto con las comidas no representa un cambio significativo en la absorción total, por lo tanto la Pregabalina puede ser administrada junto con las comidas.

**Distribución:** La Pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas. Tras la administración de Pregabalina cada ocho a doce horas durante dos a cuatro semanas la acumulación plasmática es consistente con la vida media de eliminación y predecible con los datos reportados para una dosis única. Debido a su alta liposubilidad, que está directamente relacionada con la sustitución en la posición 3 de la molécula GABAérgica, se piensa que la Pregabalina penetra el sistema nervioso atravesando la barrera hematoencefálica.<sup>99</sup>

**Volumen de distribución (VD):** El VD de la Pregabalina es de 0,5 L/kg, siendo su VD promedio aparente de aproximadamente 36 L.

**Metabolismo:** El metabolismo de la Pregabalina es fundamentalmente hepático. Durante este proceso se producen dos metabolitos menores, un derivado N-metilado (0,9%) y un metabolito no identificado (0,4%). La actividad de estos metabolitos es desconocida. No se conocen interacciones con las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4.

**Excreción:** El porcentaje de la dosis excretada en forma inalterada en la orina es aproximadamente del 90% y es independiente de la dosis. El porcentaje de la dosis en la orina es una excelente medida de la biodisponibilidad oral de la Pregabalina, ya que menos del 0,1% de una dosis oral radiomarcada, se recupera en las heces y el 98% en la orina. Por lo tanto, sobre la base de estos datos, la biodisponibilidad oral es de aproximadamente 90% después de una sola dosis de Pregabalina.

**Eliminación:** Renal. La eliminación de la Pregabalina es independiente de la dosis, el aclaramiento renal se encuentra en un rango de 58 a 80,9 mL/min, equivalente a los valores de depuración sistémica (57,6 a 82,0 mL/min). Se piensa que en su depuración se involucre un proceso de reabsorción tubular renal. Se recomienda reducir la dosis en pacientes con alteración de la función renal.

## Estudio de Bioequivalencia

Se realizó un ensayo *in vivo* para demostrar las concentraciones plasmáticas de Pregabalina en el tiempo, obtenidas con la formulación en cápsulas de Preludyo®, medicamento de prueba (T), en comparación con el producto de referencia (R, Lyrica® de Pfizer). El estudio evaluó el comportamiento de los dos productos con las variables de Concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ), Tiempo para lograrla ( $t_{m\acute{a}x}$ ) y Área Bajo la Curva de concentración en el tiempo (AUC). Se administraron por vía oral dosis únicas de 600 mg de Pregabalina en cada producto a voluntarios sanos, en dos periodos de tratamiento.

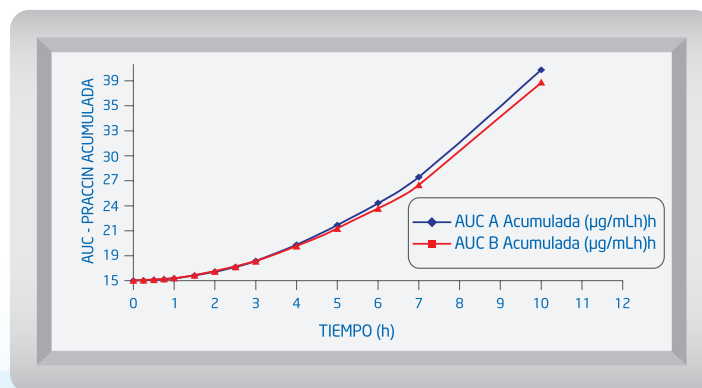
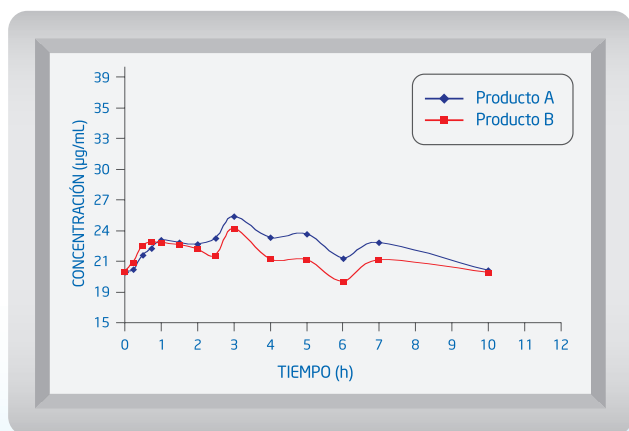
**Métodos:** Los productos en estudio fueron verificados para el cumplimiento de los parámetros fisicoquímicos de control de calidad y determinar su Equivalencia Farmacéutica. En el ensayo de bioequivalencia se aplicó el diseño experimental para un estudio cruzado, donde voluntarios sanos con edades entre 18 y 34 años, que cumplieron los requisitos de inclusión estandarizados. Los sujetos recibieron aleatoriamente cada producto en dosis únicas de 600 mg asignados al azar como A (Preludyo®) o B (Lyrica®) con un lapso de 7 días entre los tratamientos. Durante cada periodo se tomaron muestras de sangre, que se sometieron a procedimientos de separación del plasma y

cuantificación de la concentración de Pregabalina, por el método analítico de cromatografía líquida HPLC-UV con adición estándar. Con los resultados se calcularon y compararon los parámetros farmacocinéticos de área bajo la curva (AUC), concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ).

**Resultados:** Los ensayos fisicoquímicos demostraron que no existen diferencias entre las muestras de los productos por lo que se estableció su Equivalencia Farmacéutica. Los datos de las muestras biológicas fueron analizados estadísticamente para pruebas de significancia de las diferencias en concentración de Pregabalina en plasma y en los parámetros de AUC,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $t_{m\acute{a}x}$ . El dato de concentración de Pregabalina en las muestras representaba la cantidad absorbida y la adición estándar. Los resultados permitieron cuantificar y verificar los criterios de bioequivalencia.

La correlación entre Áreas Bajo la Curva Acumuladas (AUC Acumulada), cómo índice de la cantidad de Pregabalina que se absorbe en el tiempo, valorada para los dos productos en iguales tiempos de muestreo, calculadas con el promedio de la concentración en el tiempo, indicó más de 99.9% de concordancia en el comportamiento *in vivo* entre los productos A y B ( $R^2 = 0,999$ ). (Figura 8 y tabla 2).

**Figura 8.** Concentración promedio de Pregabalina. Área bajo la curva y área bajo la curva acumulada para los productos.



**Tabla 2.** Proyección farmacocinética de los perfiles de Pregabalina en plasma.

Proyección farmacocinética de los perfiles de Pregabalina® en plasma						
PRODUCTO	AUC <sub>(0-t)</sub> Observada (hr*µg/mL)	C <sub>máx</sub> (µg/mL)	T <sub>máx</sub> (hr)	MRT <sub>inf</sub> (hr)	AUC <sub>(0-t)</sub> [(hr*hr*µg/mL).hr]	AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg/mL.hr)
A (Preludyo®)	224,46	25,33	3,0	34,47	1102,37	909,37
B (Lyrica®)	212,77	24,19	3,0	34,45	1038,26	1157,73

Restrepo P y col. Estudio de Bioequivalencia entre Preludyo®/Pregabalina, de Laboratorios Tecnoquímicas S.A., versus Lyrica® cápsulas de 150 mg, del Laboratorio Pfizer. Data on file.

**Conclusiones:** Los análisis realizados son concordantes con los requerimientos que demuestran Equivalencia Farmacéutica entre los productos, Biodisponibilidad y Bioequivalencia Promedio (*Average Bioequivalence*) de lo que puede colegirse la equivalencia terapéutica e intercambiabilidad en la prescripción.

Lo anterior fundamenta el cumplimiento de los requisitos de los límites de aceptación para los parámetros fisicoquímicos que evalúan el contenido, uniformidad de contenido y velocidad de disolución de los productos y la ausencia de diferencias significativas entre los valores promedio de las variables farmacocinéticas AUC y C<sub>máx</sub> en el intervalo de confianza de 90%.

Este estudio fue coordinado y dirigido por la unidad de estudios biofarmacéuticos del Centro Internacional De Entrenamiento e Investigaciones Médicas CIDEIM. Se realizó en conformidad con lo prescrito en la guía revisada de la *International guidelines for biomedical research involving human subjects issue*, los principios éticos contenidos en la versión vigente de la declaración de Helsinki (sobre máximos beneficios y mínimos riesgos en los sujetos de prueba), las guías y regulaciones colombianas y el concepto emitido por el Comité Institucional de Ética para Investigación en Humanos (CIEIH).

## Usos terapéuticos

La revisión de la colaboración Cochrane, evaluando 19 ensayos clínicos (7.000 pacientes) sobre el uso de la Pregabalina en analgesia, con evaluaciones subjetivas de los pacientes encontró que la Pregabalina fue efectiva en la reducción del dolor en la neuralgia postherpética, la neuropatía diabética, el dolor neuropático central y la fibromialgia.<sup>94</sup>

### Dolor neuropático.

#### Neuropatía diabética periférica.

Aprobación	Si
Adultos	
Recomendación	IIB
Evidencia	A

La Pregabalina está indicada para el dolor neuropático asociado con neuropatía diabética periférica.

Los estudios han demostrado que el tratamiento con Pregabalina oral es más efectivo que el placebo en la mejoría del dolor y del sueño en adultos con neuropatía diabética periférica. En estos estudios



se han evaluado pacientes con diabetes mellitus tipo I ó II con polineuropatía sensitivomotora distal y simétrica de al menos 1 año de duración.

En estudios postmercadeo también se han detectado reducciones significativas en el dolor y la interferencia del dolor en el sueño, combinado con reducciones en la ansiedad y la depresión. Esto sugiere que la Pregabalina, en condiciones más reales (es decir, por fuera de los estudios clínicos controlados), mejora el estado general de salud y el bienestar de los pacientes con dolor neuropático.<sup>93</sup> En el dolor central Pregabalina también ha demostrado efectividad en los estudios clínicos.

## Neuralgia postherpética.

Aprobación	Si
Adultos	
Recomendación	IIB
Evidencia	B

La Pregabalina está indicada para el tratamiento de la neuralgia postherpética. Se recomienda, como una opción de primera línea, por la Academia Americana de Neurología.

La Pregabalina mejora las puntuaciones medias de dolor, así como la interferencia del sueño en pacientes con neuralgia postherpética.

## Fibromialgia.

Aprobación	Si
Adultos	
Recomendación	IIA
Evidencia	A

Pregabalina está indicado para el tratamiento de la fibromialgia en pacientes adultos. Múltiples estudios han demostrado el efecto positivo del uso de la Pregabalina oral, para mejorar el control del dolor, mejorar los trastornos del sueño y la fatiga, y el estado global de funcionamiento en los adultos con fibromialgia.

## Trastorno de ansiedad generalizada.

Aprobación	Si
Adultos	
Recomendación	IIB
Evidencia	B

La Pregabalina ha sido eficaz en el manejo del trastorno de ansiedad generalizada en múltiples estudios a corto plazo con dosis de Pregabalina entre 150 a 600 mg/día dividida en 3 dosis. La Pregabalina también es efectiva en la prevención de recaídas durante el tratamiento.

## Convulsiones parciales (coadyuvante).

Aprobación	Si
Adultos	
Recomendación	IIB
Evidencia	B

La Pregabalina está indicada como coadyuvante para el tratamiento de las crisis convulsivas de inicio parcial.

En monoterapia o terapia coadyuvante, la Pregabalina ha demostrado ser eficaz en las crisis parciales refractarias con dosis flexibles (150 a 600 mg / día), dosis fijas (600 mg / día) o en un esquema de 600 mg / día dividida en 2 ó 3 tomas en pacientes sin otra medicación o utilizando dos o tres fármacos antiepilépticos.

## Fobia social.

Aprobación	No
Adultos	
Recomendación	III
Evidencia	B

Pregabalina 600 mg al día disminuye las puntuaciones en la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz en pacientes ambulatorios con fobia social (trastorno de ansiedad social). Esta indicación no se encuentra aprobada.

## Disautonomía familiar.

Aprobación	No
Pediatría	
Recomendación	IIB
Evidencia	C

La Pregabalina puede mostrar eficacia clínica en el tratamiento de la crisis de disautonomía familiar en pacientes pediátricos. En una pequeña serie de casos (n = 15) (Axelrod y Berlín, 2009), los pacientes que iniciaron tratamiento con Pregabalina 25 a 50 mg dos veces al día, disminuyeron la frecuencia de crisis y mejoraron los síntomas evaluados mediante una escala subjetiva. En el primer mes de tratamiento, el 86% de los pacientes alcanzaron al menos una mejoría del 25% en los síntomas y el 53% alcanzó el 50% o más de reducción en la severidad.

La duración media del tratamiento fue de 5,1 + / - 3 meses. Los pacientes que continuaron el tratamiento con Pregabalina durante varios meses, informaron un efecto benéfico. Esta indicación no se encuentra aprobada.

## Temblor esencial.

Aprobación	No
Recomendación	III
Evidencia	B

En un pequeño ensayo clínico (n = 22), el tratamiento con Pregabalina oral (hasta 600 mg/día) no logró una disminución significativa en comparación con placebo en adultos con temblor esencial, además, no logró un beneficio significativo en otros tipos de temblor, tomando como base la escala de calificación Fahn-Tolosa-Marín.

## Posología

El rango de dosificación se encuentra entre 150 mg a 600 mg al día. Esta dosis total debe ser repartida en dos a tres tomas al día. En aquellos pacientes en los cuales no se logra una respuesta terapéutica durante dos a cuatro semanas de tratamiento con dosis de hasta 300 mg/día y presentan buena tolerabilidad a la Pregabalina, se les puede incrementar la dosis hasta 600 mg/día.

La Pregabalina puede ser administrada con o sin las comidas, de acuerdo al siguiente esquema:

Las dosis superiores a 300 mg/día deben ser reservadas solamente para aquellos pacientes que no presentan mejoría satisfactoria y toleran la Pregabalina, debido a que los eventos adversos son dosis dependientes y la mayor tasa de abandono del tratamiento es por esta causa.

En pacientes con convulsiones refractarias a otros medicamentos antiepilépticos, la terapia complementaria con Pregabalina, utilizando 150 mg a 600 mg al día, dividida en dos o tres dosis, ha tenido buenos resultados.

La Pregabalina es utilizada como tratamiento complementario en convulsiones de inicio parcial y muy frecuentemente combinada con múltiples fármacos antiepilépticos. Los datos combinados de alrededor de seis estudios clínicos utilizando Pregabalina como terapia complementaria, en pacientes con convulsiones de inicio parcial (el número total de pacientes fue de 1.175) indican que

la Pregabalina proporciona una mejora constante en la reducción de las crisis y una adecuada tolerabilidad, independientemente del número de fármacos antiepilépticos que se administran.<sup>95</sup>

## Poblaciones especiales

### Insuficiencia renal.

Si el aclaramiento de creatinina es de 60 mL/min o más, la dosis de Pregabalina no debe ser superior a 600 mg/día.

Si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 30 a 60 mL/min la dosis de Pregabalina no debe ser superior a 300 mg/día.

Si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 15 a 60 mL/min la dosis de Pregabalina no debe ser superior a 150 mg/día.

Si el aclaramiento de creatinina es menor a 15 mL/min la dosis de Pregabalina no debe ser superior a 75 mg/día.

Posología		
Dosis inicial (titulación) Una semana	Dosis de mantenimiento	Fallo Terapéutico* $\phi$
75 - 150 mg/día (75mg Dosis única diaria) (75 mg c/12h)	150 - 300 mg/día (75mg c/12h) (150 mg c/12h)	450 - 600 mg/día (150mg c/8h) - (300 mg c/12h)
<p><i>Pacientes con un aclaramiento renal de creatinina de al menos 60 mL/min.</i></p> <p><i>*Teniendo en cuenta los resultados clínicos (eficacia y tolerabilidad).</i></p> <p><math>\phi</math> <i>Fallo terapéutico. En aquellos pacientes en los cuales no se logra un alivio del dolor durante dos a cuatro semanas de tratamiento con dosis de hasta 300 mg/día y presentan buena tolerabilidad a la Pregabalina, se puede incrementar la dosis hasta 600 mg/día.</i></p>		

### Diálisis.

La dosis de Pregabalina debe ser ajustada durante la realización de diálisis basada en la función renal. Es necesario administrar una dosis suplementaria inmediatamente después de cada tratamiento de diálisis.

### Insuficiencia hepática.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteraciones de la función hepática.

### Población pediátrica.

La seguridad y eficacia de Pregabalina no se ha establecido en población pediátrica menor de 12 años, ni en adolescentes.

### Adultos mayores.

Se debe tener en cuenta la posibilidad de una disminución de la función renal en pacientes adultos mayores, por lo cual puede ser necesario un ajuste de la dosis. Debido a que la sensibilidad

farmacodinámica de los medicamentos anti epilépticos pueden estar alterados en la infancia, la niñez y la vejez, la interpretación de las concentraciones plasmáticas nunca debe hacerse sin una cuidadosa observación de la respuesta clínica, con el uso de los antiepilépticos de nueva generación, como la Pregabalina.<sup>97</sup>

Semel y col.<sup>36</sup> realizaron un análisis *post hoc* de varios estudios clínicos de Pregabalina en pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa o neuralgia postherpética para evaluar la eficacia y seguridad de Pregabalina en pacientes de edad avanzada. Obtuvieron los datos de 11 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, para un total de 2.516 pacientes. En este análisis se compararon los valores medios de los puntajes de dolor basal y las alteraciones de sueño, en distintos grupos de edades.

Los efectos secundarios más comunes fueron mareos, somnolencia, edema periférico, astenia, sequedad de boca, aumento de peso e infecciones. El riesgo relativo de estos eventos adversos aumentó con la dosis de Pregabalina, pero no parecen estar relacionados con la edad avanzada.

Los autores concluyen que la Pregabalina (150 - 600 mg/día) redujo significativamente el dolor en pacientes de mayor edad (> 65 años) con dolor neuropático, comparable a la mejoría observada en pacientes más jóvenes. La titulación de Pregabalina a la menor dosis efectiva debe permitir el alivio eficaz del dolor y reducir al mínimo reacciones adversas en pacientes mayores con dolor neuropático.

Teniendo en cuenta el uso común de la polimedición en pacientes mayores, la ausencia de interacciones farmacológicas conocidas hace a la Pregabalina una importante opción de tratamiento para pacientes mayores con dolor de origen neuropático.

## **Embarazo.**

No existen estudios clínicos controlados de Pregabalina en mujeres embarazadas. La Pregabalina se considera un medicamento categoría C del embarazo; los estudios en animales

han revelado eventos adversos en el feto (teratogénicos, embriotóxicos o de otro tipo). Este grupo de medicamentos (incluye la Pregabalina) deben administrarse sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad reproductiva y con potencial reproductivo, deben utilizar un método anticonceptivo seguro.

## **Lactancia.**

La Pregabalina se excreta en la leche de ratones en periodo de lactancia, sin embargo, no existe evidencia para determinar si la Pregabalina se excreta en la leche materna, por lo tanto, hasta que estén disponibles datos adicionales, la madre debe interrumpir la lactancia o interrumpir la Pregabalina (valorando además eventos adversos de la discontinuación del medicamento), teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre. Se deben valorar los riesgos y los beneficios antes de decidir el tratamiento.

## **Contraindicaciones.**

Hipersensibilidad a la Pregabalina o a los excipientes de la fórmula.

## **Precauciones.**

Cuando se indique la interrupción de la terapia con Pregabalina, se recomienda disminuir paulatinamente la dosis por un tiempo no inferior a una semana. El retiro abrupto del medicamento aumenta el riesgo de eventos adversos (cefalea, náuseas, ansiedad) y la frecuencia de las convulsiones.

Se han reportado mareos y somnolencia, por lo cual no se recomienda el uso en personas que requieran ánimo vigilante, como operarios de máquinas, al conducir, entre otros. Se debe tener cuidado con adultos mayores, por el riesgo de presentar caídas y accidentes.

En pacientes que tengan historia personal de angioedema, se incrementa el riesgo de presentar esta condición. Si se presenta edema facial, o de vías aéreas superiores, se debe acudir inmediatamente al servicio de urgencias y suspender el tratamiento.

Se ha reportado un incremento del riesgo de aumentar de peso y de edema periférico al usar Pregabalina junto a medicamentos del grupo de las tiazolidinedionas (Rosiglitazona, Pioglitazona).

Se ha reportado un incremento del riesgo de desarrollar angioedema cuando se usan conjuntamente la Pregabalina con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En insuficiencia cardíaca se incrementa el riesgo de presentar edema periférico, se debe administrar con mucha precaución en este tipo de pacientes.

La administración de Pregabalina se ha asociado con cambios en la visión, como visión borrosa transitoria y otras alteraciones de la agudeza visual. Se han reportado casos de elevación de los valores de la Creatinquinasa (riesgo de miopatía).

La Pregabalina (como otros fármacos antiepilépticos) se ha asociado con un aumento en el riesgo de presentar ideación suicida (1 de cada 500 pacientes tratados), por lo cual se debe advertir a los pacientes que si se presentaran cambios en el comportamiento, pensamientos suicidas, depresión, ansiedad, pánico, insomnio, irritabilidad o agresividad, debe consultar inmediatamente con su médico.

## Eventos adversos

**Eventos cardiovasculares:** La incidencia de angioedema es de aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Pregabalina. Esto ocurre más frecuentemente en pacientes quienes toman conjuntamente fármacos antidiabéticos del grupo de las tiazolidinedionas (Rosiglitazona, Pioglitazona). Se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. El uso de la Pregabalina se asocia con una mínima prolongación del intervalo PR (tres a seis milisegundos), sin repercusiones clínicas.

**Eventos endocrino-metabólicos:** Aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Pregabalina reportan aumento del apetito y aproximadamente el 4% al 12% de los pacientes tratados con Pregabalina reportan aumento del peso corporal.

**Eventos gastrointestinales:** aproximadamente del 4% al 7% de los pacientes tratados con Pregabalina (dosis entre 75 mg y 600 mg/día) reportan constipación, menos del 3% de los pacientes reportan vómito, el 10% de los pacientes reportan boca seca. En muy pocos casos se ha reportado elevación de las transaminasas relacionadas con la administración de dosis altas de Pregabalina.

**Eventos musculoesquelético:** Se han reportado artralgias, elevación de los niveles plasmáticos de la creatinquinasa y espasmos musculares.

**Eventos neurológicos:** La incidencia de mareo y somnolencia oscila entre el 9% al 40% y son los eventos adversos más frecuentemente reportados. Con muy baja incidencia se han reportado amnesia, cefalea, astenia, ataxia y confusión.

**Eventos oftalmológicos:** Visión borrosa y diplopía son reportadas entre el 1% al 10% de los pacientes tratados con Pregabalina.

**Eventos psiquiátricos:** en series de pacientes se han reportado casos de alteraciones del pensamiento con una incidencia de menos del 8% y euforia en el 2% al 6%. Los datos de análisis *post hoc* sugieren un incremento del riesgo de comportamiento suicida o ideación suicida en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos. Este aumento del riesgo se evidencia luego de una semana de tratamiento y hasta la semana 24.

La terapia con Pregabalina se ha asociado con niveles elevados de creatinquinasa (CK), por lo que se sugiere controlar sus niveles plasmáticos y vigilar y educar sobre signos de miopatía o rbdomiólisis (dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, especialmente si están acompañados por malestar o fiebre).

Se debe interrumpir el tratamiento si se sospecha o se hace diagnóstico de miopatía, o si los niveles de CK son significativamente elevados.

La Pregabalina se clasifica como una sustancia controlada categoría V (*Schedule V controlled substance*), una categoría de medicamentos que tienen bajo potencial de abuso o adicción. No obstante, se debe observar a los pacientes para detectar signos de mal uso o abuso de Pregabalina (tolerancia, aumento de dosis).

## Interacciones farmacológicas

La Pregabalina tiene un perfil de interacciones muy bajo, dado que su excreción es principalmente renal y sin cambios, su metabolismo es mínimo, y no se une a proteínas plasmáticas, tiene muy pocas posibilidades de generar interacciones farmacológicas, lo anterior sumado al hecho que no se conocen interacciones con las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4.

Estudios *in vivo* no han demostrado interacciones de la Pregabalina con ácido valproico, gabapentina, lorazepam, carbamacepina o fenitoína.

Ketorolaco: reduce la efectividad de los anticonvulsivantes (incluida la Pregabalina), aumentando el riesgo de presentar una convulsión.

Naproxeno: reduce la efectividad de los anticonvulsivantes (incluida la Pregabalina), aumentando el riesgo de presentar una convulsión.

Analgésicos opioides: la Pregabalina puede potenciar el riesgo de presentar una disminución de la función del tracto gastrointestinal inferior (constipación, íleo paralítico, obstrucción intestinal).

La Pregabalina puede potenciar los efectos del alcohol.

Al administrarles dosis de 250 mg/kg, 500 mg/kg ó 1.250 mg/kg de Pregabalina a conejas en estado de gestación durante el periodo de organogénesis, se observa una disminución en el peso fetal, aumento en la incidencia de malformaciones óseas y variaciones viscerales con la dosis más alta (1.250 mg/kg).

## Datos de seguridad preclínica

### Teratogenicidad.

Los estudios en animales (ratones y conejos) revelan que existe un aumento en la incidencia de anormalidades estructurales y del desarrollo del feto, tales como el retardo del crecimiento, alteraciones del sistema nervioso y del sistema reproductivo.

Al administrarles dosis de 500 mg/kg, 1.250 mg/kg, ó 2.500 mg/kg de Pregabalina a ratas en estado de gestación durante el periodo de organogénesis, se observa un aumento en la incidencia de malformaciones óseas con dosis de más de 1.250 mg/kg y de retardo de la osificación en todos los grupos.

## EXPERIENCIA CLÍNICA

### Dolor neuropático.

La Pregabalina [3-isobutil ácido  $\gamma$ -amino butírico (GABA)], es un análogo del GABA, con acción antiepiléptica, analgésica y ansiolítica; se une con gran afinidad a la subunidad alfa<sub>2</sub> delta ( $\alpha_2\delta$ ) de los canales de Ca<sup>2+</sup> dependientes de voltaje en el sistema nervioso, disminuyendo la entrada de Ca<sup>2+</sup> a la neurona. Es considerado un tratamiento de primera línea para el dolor neuropático.

Se consideran diversos mecanismos de acción (ver farmacodinamia) en el alivio del dolor; la Pregabalina aumenta las concentraciones neuronales de GABA, reduce las corrientes de Ca<sup>2+</sup> neuronal disminuyendo la entrada de Ca<sup>2+</sup> a la neurona. Esta reducción provoca la inhibición de la liberación de neurotransmisores, como la noradrenalina, la sustancia P y el glutamato. También posee actividad agonista en los canales de K<sup>+</sup> dependientes de ATP.

Este medicamento se ha investigado en numerosos estudios clínicos controlados, tanto para el dolor neuropático central como para el periférico, con reducciones de la intensidad del dolor, incluso, durante la primera semana de tratamiento, con dosis entre 150 a 600 mg/día. También se ha demostrado efectos benéficos sobre el sueño y sobre las alteraciones del estado de ánimo en estos pacientes. Existe un número creciente de estudios (más allá de los ensayos clínicos controlados), para examinar la eficacia y seguridad de la Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático en escenarios más reales o con menores controles (estudios post comercialización).<sup>21 - 26</sup>

### Neuropatía Diabética.

La polineuropatía sensitivomotora diabética representa una lesión difusa simétrica y dependiente de la longitud de los nervios periféricos, con importantes consecuencias en términos de morbilidad, calidad de vida (QoL), y costos desde una perspectiva de la salud pública (la neuropatía diabética afecta aproximadamente al 16% de pacientes con diabetes).

En la guía basada en la evidencia de la *American Academy of Neurology*, *American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine* y la *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation* del 2011,<sup>20</sup> se realiza una revisión de los distintos grupos farmacológicos para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. Dentro del grupo de los anticonvulsivantes se evaluaron cuatro estudios que miden la eficacia de la Pregabalina.<sup>27-30</sup>

En estos estudios la Pregabalina alivia el dolor frente a placebo, con una reducción del dolor entre el 11% y el 13% de los pacientes, con una fuerte relación dosis dependiente. Todas las medidas (calidad de vida, funcionamiento social, salud mental, dolor corporal, vitalidad y mejoría general, sueño) tuvieron valores significativamente superiores frente al placebo.

Sobre la base de la evidencia consistente en estudios de muy buena calidad metodológica, la Pregabalina se recomienda como un tratamiento eficaz en aliviar el dolor de la Neuropatía diabética. De la misma forma, la Pregabalina mejora la calidad de vida y disminuye la interferencia del sueño (figura 9).

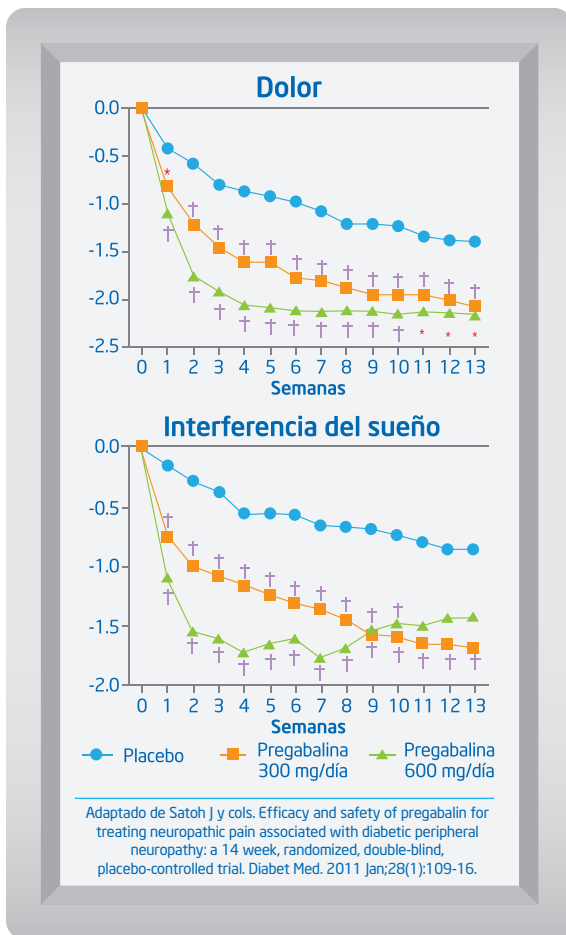
Por lo tanto la recomendación de esta reciente guía es ofrecer tratamiento con Pregabalina para el tratamiento de la Neuropatía diabética (Nivel A). Este nivel de evidencia es exclusivo para la Pregabalina dentro de todos los grupos farmacológicos (no solo entre los anticonvulsivantes) (Tabla 3).

### Neuralgia postherpética.

La Pregabalina se recomienda como una opción de primera línea para el tratamiento de la neuralgia postherpética por la *American Academy of Neurology*,<sup>31</sup> mejora las puntuaciones medias de dolor y la interferencia del sueño en estos pacientes.

Van Seventer y col.<sup>32</sup> realizaron un estudio con 368 pacientes con neuralgia postherpética, con edad promedio de setenta años, valorando la respuesta mediante una puntuación del dolor. Los pacientes

**Figura 9.** Cambios en el puntaje de dolor y en los puntajes de interferencia de sueño.



tratados con Pregabalina experimentaron una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones de dolor al final del estudio y también en los parámetros del sueño, frente a placebo. Los beneficios clínicos observados a lo largo de las 13 semanas de seguimiento se hicieron evidentes a partir de la primera semana y fueron más destacados luego de tres semanas.

Dworkin y col.<sup>33</sup> estudiaron la acción sobre el dolor y el sueño de la Pregabalina en pacientes con neuralgia postherpética en un estudio multicéntrico controlado con placebo durante 8 semanas. Los pacientes tratados con Pregabalina tuvieron una mayor disminución en el dolor que los pacientes tratados con placebo, además de una mejoría significativa en el sueño ( $p = 0,0001$ ). La

Pregabalina se asoció con una mayor incidencia de efectos secundarios (mareos, somnolencia, edema periférico, sequedad de boca), pero los efectos fueron generalmente leves a moderados en intensidad.

Ifuku y col.<sup>34</sup> han sugerido que la acción analgésica de la Pregabalina en la neuropatía postherpética es seis veces la acción de la Gabapentina en términos de eficacia a dosis equivalentes, al realizar un *switch* en el tratamiento de los pacientes.

**Terapia combinada:** Se ha estudiado la Pregabalina en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la neuralgia postherpética. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, la combinación de la terapia con Pregabalina oral y la utilización de un apósito adhesivo de lidocaína al 5% mejoró significativamente la calificación de las puntuaciones de dolor mediante una escala numérica.<sup>35</sup>

### Fibromialgia.

La Pregabalina está indicada en el tratamiento de la Fibromialgia. La terapia oral con Pregabalina como monoterapia, ha demostrado su eficacia en esta enfermedad.

Crofford y col.<sup>58</sup> realizaron un estudio en el que se evaluó la eficacia de la Pregabalina para el tratamiento de la fibromialgia. Se trató de un estudio de 8 semanas, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en el que 529 pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro grupos: (1) placebo, (2) Pregabalina 150 mg/día, (3) Pregabalina 300 mg/día y (4) Pregabalina 450 mg/día. El objetivo primario fue la comparación de las puntuaciones medias de dolor, obtenidas de un registro diario donde se medía la intensidad del dolor, en cada uno de los grupos. En el análisis primario la Pregabalina en dosis de 450 mg/día redujo significativamente la severidad del dolor en comparación con placebo, además, un mayor número de pacientes en este grupo tuvieron una mejoría del 50% o más del dolor (29 vs 13% en el grupo placebo,  $p = 0,003$ ).



**Tabla 3.** Guía basada en la evidencia: Niveles de recomendación en el tratamiento de la neuropatía diabética.

Niveles de recomendación	Medicamentos recomendados y dosis	No recomendado
Nivel A	Pregabalina, 75 - 600 mg/día	
Nivel B	Gabapentina, 900 - 3.600 mg/día	Oxcarbacepina
	Valproato de sodio, 500 - 1.200 mg/ día	Lamotrigina
	Venlafaxina, 75 - 225 mg/día	Lacosamida
	Duloxetina, 60 -120 mg/día	Clonidina
	Amitriptilina, 25 - 100 mg/día	Pentoxifilina
	Dextrometorfano, 400 mg/día	Mexiletina
	Morfina, 120 mg/día	Tratamiento con campo magnético
	Tramadol, 210 mg/día	Terapia láser de baja intensidad
	Oxicodona, 37 mg/día, máx. 120 mg/día	Terapia Reiki
	Capsaicina, 0,075%	
	Dinitrato de isosorbide. Spray	
	Estimulación eléctrica, estimulación percutánea.	

*Nivel y col. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. PMR. 2011 Apr; 3(4):345-52, 352.e1-21.<sup>20</sup>*

En el estudio *FREEDOM*<sup>59</sup> realizado por Crofford y col., se evaluó la eficacia de la Pregabalina. Este estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 32 semanas de duración incluyó una fase abierta de 6 semanas seguida de una fase doble ciego de 26 semanas. Durante la fase abierta, los pacientes recibieron dosis crecientes de Pregabalina para determinar la dosis óptima. En las semanas 4 y 6, los pacientes recibieron su dosis óptima fija (es decir, 300, 450 ó 600 mg/día). El desenlace primario fue el tiempo de falla terapéutica, esta falla se definió como una reducción menor o igual al 30% del dolor desde la línea de base, o el empeoramiento del cuadro inicial de fibromialgia. Utilizando estimados de Kaplan-Meier se demostró que la mitad del grupo

placebo había tenido falla terapéutica el día 19 de tratamiento, la mitad del grupo tratado con Pregabalina no había presentado falla en la respuesta terapéutica hasta el final del estudio ( $p < 0,0001$ ). Ciento setenta y cuatro pacientes (61%) tratados con placebo cumplieron los criterios de falla terapéutica en comparación con noventa (32%) de los pacientes tratados con Pregabalina al final de la fase doble ciego.

Mease et al.<sup>60</sup> realizaron un estudio que evaluó la eficacia de la Pregabalina para el alivio sintomático del dolor y del manejo de la fibromialgia. Fue un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con 748 pacientes con fibromialgia, aleatorizados en cuatro grupos; (1) placebo,

(2) Pregabalina 300 mg/día (3) Pregabalina 450 mg/día ó (4) Pregabalina 600 mg / día durante 13 semanas. El desenlace primario fue la comparación de los promedios de dolor entre cada uno de los grupos de tratamiento con Pregabalina y el grupo placebo. En los tres grupos tratados con Pregabalina se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación media del dolor en comparación con placebo y mejorías en la puntuación total del cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ), aunque no fueron significativamente mayores que los puntajes en el grupo placebo.

Arnold y col.<sup>61</sup> realizaron un estudio clínico evaluando la eficacia de la monoterapia con Pregabalina en pacientes con fibromialgia. Después de una semana de tratamiento ciego con placebo, 750 pacientes fueron aleatorizados en cuatro grupos; (1) placebo, (2) Pregabalina 300 mg/día (3) Pregabalina 450 mg/día ó (4) Pregabalina 600 mg / día durante 14 semanas. El desenlace primario fue la comparación de promedios de dolor, obtenidos de un registro diario de puntajes de la intensidad del dolor, en un escala de 0-10, entre cada uno de los grupos de pacientes tratados con Pregabalina y el grupo placebo. Otros objetivos del estudio fueron el puntaje PGI-C (*Patient Global Impression of Change*) y la puntuación total del FIQ. Los cambios en las puntuaciones medias de dolor en los sujetos tratados con Pregabalina fueron significativamente mayores (300 mg/día, -0,71; 450 mg/día, -0,98; 600 mg/día, -1,00), en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los pacientes tratados con Pregabalina reportaron mejoría en la valoración global del cambio percibido por el paciente (*Patient Global Impression of Change*) ( $p < 0,01$  para las tres dosis) y una mejoría significativa en la puntuación total del FIQ para las dosis de 450 mg/día ( $p = 0,004$ ) y de 600 mg / día ( $p = 0,003$ ).

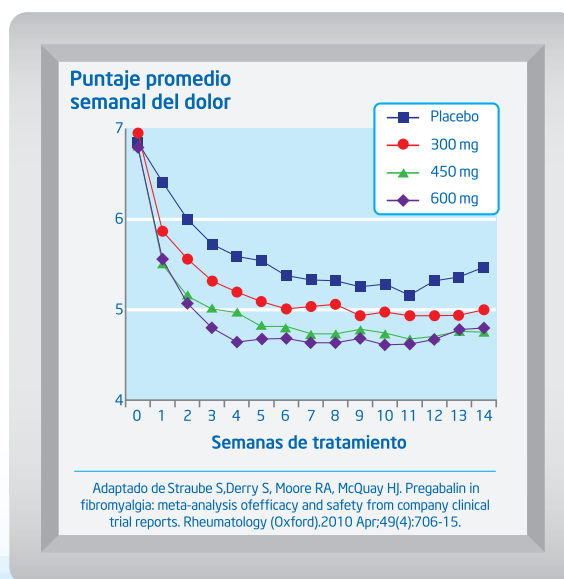
Straube y col.<sup>62</sup> realizaron un metaanálisis de cinco estudios clínicos con Pregabalina ( $n = 3.808$ ) en el manejo de la fibromialgia. Se demuestra en este metaanálisis un beneficio significativo del tratamiento con Pregabalina frente a placebo. Los

criterios de valoración incluyen los puntajes medios de dolor y de sueño, la proporción de pacientes que consiguieron al menos un 50% en la reducción del dolor (figura 10).

De forma global no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de reacciones adversas graves (aproximadamente el 2% en cada caso) entre los grupos tratados con Pregabalina y el grupo placebo.

Hasta el momento, no existen reportes de estudios comparativos directos de los tres medicamentos aprobados por la FDA para la fibromialgia, sin embargo Hauser y col.<sup>63</sup> recientemente combinaron datos de once estudios clínicos con un total de 6.388 pacientes, y comparó de forma indirecta los beneficios y eventos adversos del tratamiento con Pregabalina, Duloxetina y Milnacipran, específicamente en fibromialgia. Los objetivos de este análisis fueron la valoración en la reducción del dolor, la fatiga, los trastornos del sueño, la depresión, la calidad de vida y los eventos adversos. Este metaanálisis encontró que los tres fármacos fueron superiores al placebo, excepto para los siguientes tipos de síntomas: la duloxetina para la fatiga, el milnacipran para los trastornos del sueño, y la Pregabalina para el estado de ánimo.

**Figura 10.** Puntaje medio semanal para la severidad del dolor.

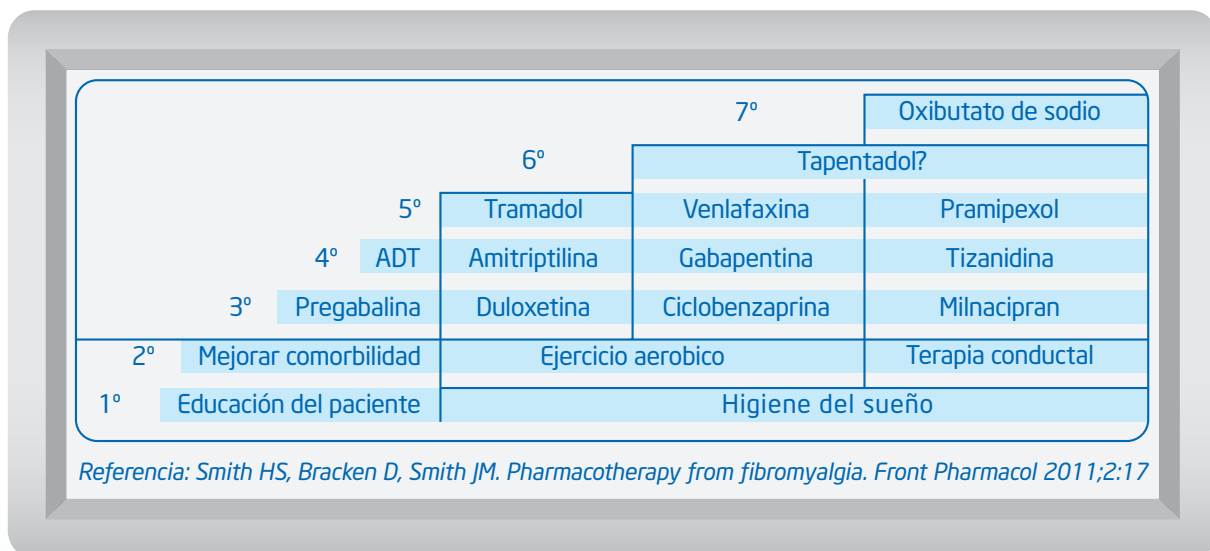


Los autores mostraron que no hubo diferencias significativas entre los tres fármacos en el logro de una reducción mínima del 30% en el dolor y las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron similares. Las principales diferencias encontradas fueron: la Pregabalina y la duloxetina fueron superiores a milnacipran para aliviar el dolor y en la reducción de los trastornos del sueño. La Pregabalina y el milnacipran fueron superiores a la duloxetina para mejorar la fatiga. El riesgo de presentar dolor de cabeza y náuseas fue mayor con duloxetina y milnacipran en comparación con Pregabalina. El riesgo de diarrea fue mayor con duloxetina en comparación con Pregabalina y milnacipran. Por lo tanto la Pregabalina presenta importantes ventajas.

Choy y col.<sup>64</sup> también realizaron una revisión más actualizada de la literatura de las opciones de tratamiento farmacológico en pacientes con fibromialgia. Estimaron la eficacia relativa en términos de medidas de resultado mediante una comparación bayesiana. Cuarenta y cinco ensayos controlados aleatorios cumplieron los criterios de inclusión predefinidos para la revisión sistemática, de ellos sólo 21 cumplieron con los criterios más estrictos para su inclusión. La mayoría de los estudios evaluaron la Pregabalina (n = 5), la

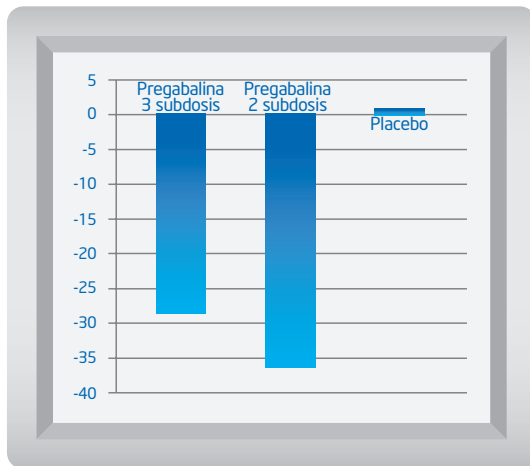
duloxetina (n = 3) y el milnacipran (n = 3). Las dosis autorizadas de Pregabalina y duloxetina fueron significativamente (P <0,05) más eficaces que el placebo en términos de reducción absoluta del dolor, el número de “respondedores” (reducción ≥ 30% en el dolor), o el cambio en la puntuación del FIQ. No hubo diferencia significativa entre las dosis autorizadas de Pregabalina y duloxetina para estos resultados. Sin embargo, las dosis autorizadas de Pregabalina producen mejoras significativas en el sueño en comparación con milnacipran (escala del sueño del *Medical Outcomes Study*). Nuevamente esta revisión proporciona datos de las ventajas de la Pregabalina en el manejo de la fibromialgia.

El manejo de la fibromialgia supone un reto que debe ser abordado de manera escalonada, utilizando las estrategias más probadas y reconocidas y luego recurrir a los agentes menos estudiados con posibles efectos secundarios, teniendo en cuenta la base de la capacidad de respuesta de cada paciente. Esto se puede ilustrar mediante un esquema que representa un “enfoque en escalera” en el manejo clínico de la fibromialgia, donde la Pregabalina se encuentra en el primer escalón, dentro del grupo farmacológico (figura 11) (Smith y Bramen, 2011).<sup>65</sup>



**Figura 11.** Niveles terapéuticos del manejo de la Fibromialgia.  
ADT: Antidepresivos Tricíclicos.

**Figura 12.** Riesgo de presentar una crisis epiléptica en tres grupos comparativos.



## Crisis parciales.

La Pregabalina está indicada como coadyuvante para el tratamiento de las crisis de inicio parcial. La terapia oral con Pregabalina como monoterapia y como terapia coadyuvante, ha demostrado su eficacia en las crisis parciales refractarias.

Como terapia coadyuvante la Pregabalina fue superior al placebo en el tratamiento de las crisis parciales en adultos en estudios aleatorizados, doble ciego, de 12 semanas de duración, con régimen de dosis flexible (150 a 600 mg / día), dosis fija (600 mg/día)<sup>74</sup> o esquema de 600 mg/día dividida en 2 ó 3 dosis.<sup>75</sup>

**Monoterapia:** En un estudio de pacientes hospitalizados, la monoterapia con Pregabalina oral con dosis de 200 mg cada 8 horas durante un máximo de ocho días, reportó efectividad en pacientes con crisis parciales refractarias complejas, con o sin generalización secundaria.<sup>76</sup>

**Terapia combinada:** En un estudio aleatorizado, doble ciego (n = 312), administrando Pregabalina 600 mg por día, en 2 ó 3 dosis, fue más eficaz que el placebo en el tratamiento de crisis parciales en adultos, que usaban de 1 a 3 fármacos antiepilépticos y que presentaron al menos 6 crisis de inicio parcial durante los últimos 28 días. Los pacientes utilizaban durante el estudio de forma concomitante Carbamacepina (58%), lamotrigina (33%), fenitoína (30%) y topiramato (22%). La

medida principal de eficacia fue la reducción en la frecuencia de los ataques desde el inicio, informado en función de la tasa de riesgo. (RR, los valores se encuentran entre -100 a 100, los valores negativos indican reducción de las crisis y los valores positivos indican un aumento). Los valores fueron -28,4 utilizando Pregabalina tres veces al día; -36,1 dos veces al día y 0,6 en el grupo placebo.<sup>75</sup>

Arroyo y col.<sup>77</sup> evaluaron la efectividad de la Pregabalina en el tratamiento de adultos con crisis parciales que tomaban al menos otro medicamento antiepiléptico, como carbamacepina (61,3%), lamotrigina (33,1%), topiramato (18,8%), clobazam (17,1%), fenitoína (14,3%), fenobarbital (12,5%) y ácido valproico (11,8%). El análisis demostró una reducción de las crisis del 20,6% respecto al valor basal utilizando 150 mg / día y una reducción de las crisis del 47,8% respecto al valor basal utilizando 600 mg / día, comparado con el aumento del 1,8% en el grupo placebo (p = 0,0007).

Otros tres grandes estudios (Bialer y col., Czuczwar y Patsalos, Miller y col.) han demostrado que la administración de Pregabalina oral reduce la frecuencia de crisis hasta en un 75% en pacientes con crisis parciales refractarias a uno o más agentes antiepilépticos convencionales (sin especificar). En el estudio de Miller se sugiere que una disminución en la frecuencia de las convulsiones en un 50%, se puede lograr con dosis de 180 mg al día, siendo las mujeres más propensas de lograr un control más completo, mientras que la edad, la raza o el periodo de la menopausia no influye en la frecuencia de las convulsiones.

**Experiencia clínica en crisis refractarias:** French y col.<sup>78</sup> realizaron un estudio de 12 semanas, evaluando la efectividad de la Pregabalina en el tratamiento de crisis parciales refractarias, con 453 pacientes entre 12 y 70 años de edad distribuidos aleatoriamente en cinco grupos de tratamiento: placebo, Pregabalina 50; 150; 300 y 600 mg / día. Los pacientes se encontraban tomando otros antiepilépticos. En la semana 12, se observó una

reducción estadísticamente significativa de las crisis. Los valores de reducción fueron del 7% para el placebo, 12% con 50 mg/día, el 34% con 150 mg/día, 44% con 300 mg/día y 54% con 600 mg/día.

Delahoy y col.<sup>79</sup> realizaron un metaanálisis para comparar la eficacia de la Pregabalina y la gabapentina en niveles comparables en pacientes con epilepsia parcial refractaria. En este estudio se incluyeron ocho ensayos aleatorizados controlados con placebo que investigaron la eficacia de la Pregabalina (4 estudios) y gabapentina (4 estudios) durante 12 semanas. Los desenlaces estudiados fueron la tasa de respuesta y los días libres de ataques. La tasa de respuesta se definió como una reducción del 50% del valor basal en el número de ataques. El análisis demostró diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta en favor de la Pregabalina 300 mg/día en comparación con gabapentina 1.200 mg/día y a favor de Pregabalina 600 mg/día en comparación con gabapentina 1.800 mg/día. Las dosis de Pregabalina fueron más eficaces que las dosis correspondientes de gabapentina en términos de días libres de crisis en los últimos 28 días. Los autores concluyen que en pacientes con epilepsia parcial refractaria, es probable que Pregabalina sea más eficaz que gabapentina a dosis comparables, basado en la respuesta clínica y el número de días libres de crisis.

## Trastorno de Ansiedad Generalizada.

La Pregabalina reduce la liberación de varios neurotransmisores que han sido implicados en la fisiopatología de los trastornos de ansiedad, como el glutamato,<sup>83</sup> la sustancia P<sup>84-85</sup> y la noradrenalina.<sup>86</sup> Sin embargo, a diferencia de los compuestos ansiolíticos (por ejemplo, benzodiazepinas), que ejercen sus efectos terapéuticos a través de la unión a los receptores GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, y los receptores de las benzodiazepinas, la Pregabalina no se une directamente a estos receptores GABA<sub>A</sub> ni afecta el metabolismo del GABA.<sup>87</sup> Por otra parte, la Pregabalina no parece tener una actividad funcional sobre los receptores de serotonina, dopamina o noradrenalina y no altera la recaptación de estas monoaminas.

Al menos seis grandes estudios clínicos bien diseñados han evaluado el potencial de la Pregabalina en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

El tratamiento con Pregabalina oral en dosis diarias de 400 o 600 mg fue similar a la venlafaxina 75 mg/día, y más efectivo que el placebo en la reducción de los síntomas de ansiedad en adultos con trastorno de ansiedad generalizada moderado a severo, en un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, con dosis fijas.<sup>88</sup> Se incluyeron pacientes que cumplían los criterios del DSM-IV (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) para el trastorno de ansiedad generalizada y tenían puntuaciones totales superior o igual a 20 en la escala de Hamilton para la Ansiedad (HAM-A), mayor o igual a 9 en la Escala de Ansiedad de Covi, y 7 ó más en la escala de depresión de Raskin.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Pregabalina 400 mg/día (n = 97), Pregabalina 600 mg/día (n = 110), venlafaxina 75 mg/día (n = 113) o placebo (n = 101) por vía oral durante 6 semanas. El cambio en la media de los puntajes totales de la HAM-A al final del estudio frente a la línea base fue -14,7; -14,1 y -14,1 en el tratamiento con Pregabalina 400 mg/día, 600 mg/día y venlafaxina, respectivamente, en comparación con -11,6 en el grupo placebo. Esta mejoría en las puntuaciones de la escala HAM-A, se produjeron en los grupos de tratamiento con Pregabalina, durante la primera semana de tratamiento, pero no en el grupo de venlafaxina. Las tasas de abandono debido a eventos adversos fueron menores en el tratamiento con Pregabalina 400 mg/día (6,2%) en comparación con venlafaxina (20,4%, p < 0,01) y Pregabalina 600 mg/día (13,6%).<sup>88</sup>

Rickels y col.<sup>89</sup> estudiaron la Pregabalina y el alprazolam en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 4 semanas de duración, con pacientes de 18 años o más que cumplieron con los criterios del DSM-IV para el trastorno de ansiedad generalizada.

**Tabla 4.** Estudios clínicos de Pregabalina en trastorno de ansiedad generalizada.

Autor	Población	Diseño	Comparación dosis (mg/día)	Dosis (mg/día)	N	Resultados
Montgomery y col.	Pacientes ambulatorios con TAG línea de base HAM-A >20 y puntaje Covi >9	Doble ciego, controlado con placebo y comparativo con Venlafaxina. 6 semanas.	Venlafaxina (75 mg/día)	400	97	Mejoría en la escala HAM-A en la semana 1 para Pregabalina (todas las dosis) y en la semana 2 para la venlafaxina.
				600		
Rickels y col.	Pacientes ambulatorios con TAG línea de base HAM-A >20 sin depresión.	Doble ciego, controlado con placebo. 4 semanas.	Alprazolam (1,5 mg/día)	300	89	Mejora en la semana 1 para todos los grupos de Pregabalina y un grupo de alprazolam en la HAM-A y en los síntomas de ansiedad psíquica.
				450	87	
				600	85	
Pande y col.	Pacientes ambulatorios con TAG línea de base HAM-A >20 y puntaje Covi >9.	Doble ciego, controlado con placebo. 4 semanas.	Lorazepam (6 mg/día)	150	69	Las disminuciones en la HAM-A fueron 9,5 (Pregabalina 150 mg/día), 10,3 (600 mg/día), 12,0 (lorazepam) y 6,8 (placebo). No se observaron efectos adversos graves.
				600	70	
Feltner y col.	Pacientes ambulatorios con TAG línea de base HAM-A >20 y puntaje Covi >9.	Doble ciego, controlado con placebo. 4 semanas.	Lorazepam	150	70	Mejoría de los puntajes HAM-A desde la semana 1 de tratamiento con Pregabalina 600 mg/día, pero no con Pregabalina 150 mg/día.
				600	66	
Pohl y col.	Pacientes ambulatorios con TAG línea de base HAM-A >20 y puntaje Covi >9.	Doble ciego, controlado con placebo. 6 semanas.	Placebo	200b	78	Mejoría de los puntajes HAM-A en la semana 1 para todos los grupos de Pregabalina. Dosificación 2 veces al día proporcionó una eficacia y tolerabilidad similar en comparación con la dosis de 3 veces al día.
				400b	89	
				450c	88	

Tanto Pregabalina como alprazolam demostraron una mayor eficacia en la escala Hamilton para depresión (HAM-D) y en la escala Hamilton para ansiedad (HAM-A) desde la primera semana de tratamiento.

Feltner y col.<sup>90</sup> demostraron que la Pregabalina, (dosis de 450 mg/día), es más efectiva que el placebo en la prevención de recaídas durante 6 meses de tratamiento. Este estudio a largo plazo con 338 adultos con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada habían respondido a un tratamiento inicial con Pregabalina durante dos meses con la misma dosis. La Pregabalina fue superior al placebo en la prevención o el retraso de recaídas de ansiedad ( $p < 0,0001$ ). Al final del estudio, el 65,3% de los pacientes tratados con placebo cumplieron criterios de recaída en comparación con el 42,3% de los pacientes tratados con Pregabalina.

En la siguiente tabla se resumen los principales estudios realizados con Pregabalina en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (tabla 4).

### Trastorno de ansiedad generalizada refractario.

Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada refractario son aquellos que no han respondido adecuadamente a por lo menos un tratamiento. Aun no existe un consenso sobre el manejo óptimo del trastorno de ansiedad generalizada que es resistente a cualquier psicoterapia o farmacoterapia. Si la respuesta inicial del paciente a la medicación es insuficiente, se debe aumentar la dosis, según la tolerabilidad, durante al menos ocho semanas. Al respecto, Samuel y col.<sup>92</sup> publicaron una revisión sistemática de los estudios clínicos que evaluaban diversos medicamentos para tratar a pacientes con trastorno

de ansiedad generalizada refractario. Cuatro ensayos controlados con placebo (Pregabalina, olanzapina, quetiapina, risperidona) evaluaron la terapia complementaria a la terapia inicial. El estudio más robusto fue el de Pregabalina, con una duración de 8 semanas y un tamaño de muestra de 356 pacientes. Se encontró una reducción significativa en la puntuación de la escala Hamilton (HAM-A) con el uso de Pregabalina y risperidona en comparación con placebo.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN

### PRELUDYO®

#### COMPOSICIÓN:

Cada Cápsula de **PRELUDYO®** contiene 75 mg de Pregabalina, excipientes c.s. Cada Cápsula de **PRELUDYO®** contiene 150 mg de Pregabalina, excipientes c.s.

#### DESCRIPCIÓN:

**PRELUDYO®** es un anticonvulsivante, con gran efectividad en el manejo del dolor neuropático, la fibromialgia, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y las Convulsiones parciales (coadyuvante).

#### MECANISMO DE ACCIÓN:

La Pregabalina se une con alto grado de afinidad al sitio  $\alpha_2\delta$  tipo 1, de los canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dependientes de voltaje en el sistema nervioso. Esta unión disminuye la entrada de calcio a la neurona provocando la inhibición de la liberación de neurotransmisores, como la noradrenalina, la sustancia P y el glutamato, originando una disminución de la transmisión sináptica, especialmente en las vías nociceptivas.

#### FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

**Absorción:** La Pregabalina es altamente lipofílica y se absorbe principalmente en el colon proximal, la absorción en el colon distal es pobre. La Pregabalina se absorbe rápidamente tras la administración oral de una dosis única de hasta 300 mg, con valores de  $T_{\text{máx}}$  entre 0,7 a 1,3 horas. El pico de concentración plasmática máximo se logra en aproximadamente 1,5 horas. Luego de una fase de distribución muy corta, las concentraciones plasmáticas disminuyen. Los valores promedios de la  $C_{\text{máx}}$  y AUC (área bajo la curva) son proporcionales a la dosis. Los valores medios de eliminación ( $T_{11/2}$ ) varían desde 4,6 hasta 6,8 horas y son independientes de la dosis. La variabilidad farmacocinética, evaluada mediante el porcentaje del coeficiente de variación (%CV), es muy baja para la Pregabalina. La biodisponibilidad oral es de aproximadamente 90%. **Inicio de acción:** Para el tratamiento del dolor, luego de cirugía, se ha utilizado la Pregabalina mostrando un inicio de acción en aproximadamente 30 minutos. **Efecto de los alimentos:** Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 1,5 horas luego de la administración oral de Pregabalina en condiciones de ayuno. Si se administra con alimentos, la tasa de absorción disminuye, lo que resulta en una disminución de

la  $C_{\text{máx}}$  en un 25% y retraso de la concentración plasmática máxima hasta en 1,5 horas ( $T_{\text{máx}}$  de 3 horas aproximadamente), no obstante, el AUC no se modifica significativamente, al igual que la vida media plasmática. Por lo tanto, la administración de la Pregabalina junto con las comidas no representa un cambio significativo en la absorción total. **Distribución:** la Pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas. Tras la administración de Pregabalina cada ocho a doce horas durante dos a cuatro semanas, la acumulación plasmática es consistente con la vida media de eliminación y predecible con los datos reportados para una dosis única. Se piensa que la Pregabalina penetra el sistema nervioso atravesando la barrera hematoencefálica, debido a su alta liposubilidad. **Metabolismo:** El metabolismo de la Pregabalina es fundamentalmente hepático. Durante este proceso se producen dos metabolitos menores, un derivado N-metilado (representa el 0,9% de una dosis de Pregabalina) y otro no identificado (0,4%). La actividad biológica de estos metabolitos es desconocida. Tampoco se conocen interacciones de la Pregabalina con las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. **Eliminación:** Renal. El porcentaje de la dosis excretada en forma inalterada en la orina es aproximadamente del 90% y es independiente de la dosis. El aclaramiento renal se encuentra en un rango de 58 a 80,9 ml/min, equivalente a los valores de depuración sistémica (57,6 a 82,0 ml/min). Se piensa que en su depuración se involucre un proceso de reabsorción tubular renal, por lo cual se recomienda reducir la dosis en pacientes con alteración de la función renal (ver poblaciones especiales).

## INDICACIONES:

PRELUDYO® está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos, en el manejo del síndrome de fibromialgia, como coadyuvante en convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 12 años de edad y en el manejo del trastorno de ansiedad generalizada.

## POSOLÓGIA:

El rango de dosificación de la Pregabalina se encuentra entre 150 mg a 600 mg al día. Esta dosis debe ser repartida en dos a tres tomas al día. En aquellos pacientes en los cuales no se logra una respuesta terapéutica durante dos a cuatro semanas de tratamiento con dosis de hasta 300 mg/día y presentan buena tolerabilidad a la Pregabalina, se les puede incrementar la dosis hasta 300 mg dos veces al día, o 200 mg tres veces al día (600 mg/día). La Pregabalina puede ser administrada con o sin alimentos.

**Poblaciones Especiales:** Insuficiencia renal. Si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 30 a 60 ml/min la dosis de Pregabalina no debe ser superior a 300 mg/día. Si el

aclaramiento de creatinina se encuentra entre 15 a 60 ml/min la dosis de Pregabalina no debe ser superior a 150 mg/día. Si el aclaramiento de creatinina es menor a 15 ml/min la dosis de Pregabalina no debe ser superior a 75 mg/día. **Diálisis.** La dosis de Pregabalina debe ser ajustada durante la realización de las diálisis, basada en la función renal. Adicionalmente, es necesario administrar una dosis suplementaria inmediatamente después de cada tratamiento de diálisis. **Insuficiencia hepática.** No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones de la función hepática. **Población pediátrica.** La seguridad y eficacia de Pregabalina no se ha establecido en población pediátrica menor de 12 años, ni en adolescentes. **Adulto mayor.** Se debe tener en cuenta la posibilidad de una disminución de la función renal en adultos mayores (> 65 años), por lo cual puede ser necesario un ajuste de la dosis. **Embarazo y lactancia:** Categoría C. Los estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos, embriotóxico o de otro tipo), sin embargo no existen estudios controlados en mujeres o no están disponibles. Los medicamentos que pertenecen a esta categoría deben administrarse sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto. Las mujeres en edad reproductiva y con potencial reproductivo, deben utilizar un método anticonceptivo seguro. Lactancia: La Pregabalina se excreta en la leche de ratones en periodo de lactancia, sin embargo, no existe evidencia para determinar si la Pregabalina se excreta en la leche humana, por lo tanto, hasta que estén disponibles datos adicionales, la madre debe interrumpir la lactancia o interrumpir la Pregabalina (valorando además eventos adversos de la discontinuación del medicamento), teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

**Vía de administración:** Oral.

## CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

Hipersensibilidad conocida al principio activo (Pregabalina) o a cualquiera de los excipientes. Cuando se indique la interrupción de la terapia con Pregabalina, se recomienda disminuir paulatinamente la dosis por un tiempo no inferior a una semana. El retiro abrupto del medicamento aumenta el riesgo de eventos adversos (cefalea, náuseas, ansiedad) y la frecuencia de las convulsiones. En pacientes que tengan historia personal de angioedema, se incrementa el riesgo de presentar esta condición. Si se presenta edema facial, o de vías aéreas superiores, se debe acudir inmediatamente al servicio de urgencias y discontinuar el tratamiento. La Pregabalina, al igual que otros medicamentos anticonvulsivantes, se ha asociado con un aumento en el riesgo de presentar ideación suicida (1 de cada 500 pacientes tratados), por lo cual se debe advertir a los pacientes que si se presentaran cambios en el comportamiento, pensamientos suicidas, depresión, ansiedad, pánico, insomnio, irritabilidad o agresividad, debe avisar inmediatamente a su médico. Aunque la Pregabalina se clasifica como una sustancia controlada categoría V (*Schedule V controlled substance*, bajo riesgo de abuso y dependencia), se debe observar a los pacientes para detectar signos de mal uso o abuso.



## PRECAUCIONES:

Se ha reportado un incremento del riesgo de edema periférico y ganancia de peso al usar Pregabalina junto a medicamentos del grupo de las tiazolidinedionas (Rosiglitazona, Pioglitazona). También se ha reportado un incremento del riesgo de desarrollar angioedema cuando se usan conjuntamente la Pregabalina con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En pacientes con insuficiencia cardiaca se incrementa el riesgo de presentar edema periférico, se debe administrar con mucha precaución en este tipo de pacientes. Se han reportado mareos y somnolencia, por lo cual no se recomienda el uso en personas que requieran ánimo vigilante, como operarios de máquinas, al conducir, entre otros. Se debe tener cuidado con adultos mayores, por el riesgo de presentar caídas y accidentes. La administración de Pregabalina se ha asociado con cambios en la visión, como visión borrosa transitoria y otras alteraciones de la agudeza visual. Existen casos de elevación de los valores de la Creatinquinasa (CK), por lo que se sugiere controlar sus niveles plasmáticos y vigilar y educar sobre signos de miopatía o rabdomiólisis (dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, especialmente si están acompañados por malestar o fiebre). Se debe interrumpir el tratamiento si se sospecha o se hace diagnóstico de miopatía, o si los niveles de CK son significativamente elevados.

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

La Pregabalina tiene un perfil de interacciones muy bajo, dado que su eliminación es principalmente renal y sin cambios, su metabolismo es mínimo, no se une a proteínas plasmáticas y porque no se conocen interacciones con las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. Estudios *in vivo* no han demostrado interacciones de la Pregabalina con el ácido valproico, gabapentina, lorazepam, carbamazepina o fenitoína. Ketorolaco y Naproxeno: reduce la efectividad de los anticonvulsivantes (incluida la Pregabalina), aumentando el riesgo de presentar una convulsión. Analgésicos opioides: la Pregabalina puede potenciar el riesgo de presentar una disminución de la función del tracto gastrointestinal inferior (constipación, íleo paralítico, obstrucción intestinal) de estos medicamentos. La Pregabalina puede potenciar los efectos del alcohol.

## EVENTOS ADVERSOS:

La Pregabalina es bien tolerada, se han descrito principalmente somnolencia y mareos. Dentro de los estudios clínicos se han reportado los siguientes eventos adversos: Eventos cardiovasculares: La incidencia de angioedema se encuentra entre el 5% al 12% de los pacientes tratados con Pregabalina. Esto ocurre más frecuentemente en pacientes quienes toman conjuntamente antidiabéticos del grupo de las tiazolidinedionas

(Rosiglitazona, Pioglitazona). El uso de la Pregabalina se asocia con una mínima prolongación del intervalo PR (tres a seis milisegundos), sin repercusiones clínicas. Eventos endocrino metabólicos: Aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Pregabalina reportan aumento del apetito. Entre el 4% y el 12% de los pacientes reportan aumento del peso corporal. Eventos gastrointestinales: Aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Pregabalina reportan constipación. Menos del 3% de los pacientes reportan vómitos. Un 10% de los pacientes reportan xerostomía. En muy pocos casos se ha reportado elevación de transaminasas y han sido relacionadas con la administración de dosis altas de Pregabalina. Eventos musculoesqueléticos: Se han reportado artralgias, elevación de los niveles plasmáticos de la creatinquinasa y espasmos musculares. Eventos neurológicos: La incidencia de mareos y somnolencia oscila entre el 9% al 40% y son, dentro de todos, los eventos adversos más frecuentemente reportados. Con muy baja incidencia se han reportado amnesia, cefalea, astenia, ataxia y confusión. Eventos oftalmológicos: Visión borrosa y diplopía son reportadas entre el 1% al 10% de los pacientes tratados con Pregabalina. Eventos psiquiátricos: los datos de análisis post-hoc sugieren un incremento del riesgo de comportamiento suicida o ideación suicida en pacientes tratados con medicamentos anticonvulsivantes. Este aumento del riesgo se evidencia luego de una semana de tratamiento y hasta la semana 24.

## RECOMENDACIONES GENERALES:

MEDICAMENTO DE USO DELICADO BAJO VIGILANCIA MÉDICA. Almacenar en un lugar seco a temperatura menor a 30 °C. Manténgase fuera del alcance de los niños. Medicamento de venta con fórmula médica. No usar este producto una vez pasada la fecha de vencimiento o caducidad.

## PRESENTACIONES:

**PRELUDYO®**, Caja con 14 cápsulas de 75 mg Reg. San. N° INVIMA 2011 M-0012354. **PRELUDYO®**, Caja con 14 cápsulas de 150 mg Reg. San. N° INVIMA 2010 M-0011762.

Fabricado por Tecnoquímicas S.A., Jamundí - Colombia. Comercializado por Tecnoquímicas S.A., Cali - Colombia.

Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico:

Teléfono: 01 8000523339

Correo electrónico: [divisionmedica@tecnoquimicas.com](mailto:divisionmedica@tecnoquimicas.com)

Calle 23 No. 7 - 39

Cali, Colombia

[www.tecnoquimicas.com](http://www.tecnoquimicas.com)

## REFERENCIAS

1. Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain* 2001; 94: 293-304.
2. Siau C, Xiao W, Bennett GJ. Paclitaxel- and vincristine-evoked painful peripheral neuropathies: Loss of epidermal innervation and activation of Langerhans cells. *Exp Neurol* 2006; 201(2): 507-14.
3. Calcutt NA, Chaplan SR. Spinal pharmacology of tactile allodynia in diabetic rats. *Bri. J. Pharmacol* 1997; (7): 1478-82.
4. Bridges D, Thompson S, Rice A. Mechanism of neuropathic pain. *Bri J Anaesth* 87: 2001; 12-26.
5. Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. *Br Med Bull* 1991; 47: 644-66.
6. Gilron I, Watson PN, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006; 175: 265-75.
7. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, and Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*, 7: 2006: 281-9.
8. Bouhassira D, Lantéri-Minet, Attal N, Laurent, B, Touboul Ch. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136: 380-7.
9. Encuesta Nacional del Dolor. Asociación Colombiana para el estudio del dolor. Disponible en [http://www.dolor.org.co/Archivos\\_Aced/5\\_Estudio\\_del\\_dolor-Osteomuscular.pdf](http://www.dolor.org.co/Archivos_Aced/5_Estudio_del_dolor-Osteomuscular.pdf).
10. Amir R, Devor M. Functional cross-excitation in rat dorsal root ganglia. *Neuroscience* 2000; 95: 189-95.
11. Attal N, Bouhassira D. Mechanism of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1999; Suppl. 173: 12-24.
12. Bardoni R, Torsney C, Chi-Hun T, Prandini M, MacDermott A. Pre-synaptic NMDA receptors modulate glutamate release from primary sensory neurons in rat spinal cord dorsal horn. *J. Neurosci* 2004; 24(11):2774-2781.
13. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 2000; 16(2):S12-S20.
14. Campbell JN, Meyer JE. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006; 52(1): 77-92.
15. Jagodic MM, Pathirathna S, Joksovic PM, Lee W, Nelson MT, Naik AK, Su P, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM. Up regulation of the T-type calcium current in small rat sensory neurons after chronic constrictive injury of the sciatic nerve. *J Neurophysiol* 2008; 99(6): 3151-6.
16. Naik AK, Tandan SK, Kumar D, Dudhgaonkar SP. Nitric oxide and its modulators in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol* 2006; 530(1-2): 59-69.
17. Omana-Zapata I, Khabbaz MA, Hunter JC, Clarke DE, Bley KR. Tetradotoxin inhibits neuropathic ectopic activity in neuromas, dorsal root ganglia and dorsal horn neurons. *Pain* 1997; 72: 41-49.
18. Tassorelli C, Greco R, Wang D, Sandrini G, Nappi G. Prostaglandins, glutamate and nitric oxide synthase mediate nitroglycerin-induced hyperalgesia in the formalin test. *Eur J Pharmacol* 2006; 534(1-3): 103-107.
19. Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy. *Life Sci* 2004; 74:2605-2610.
20. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R*. 2011 Apr; 3(4):345-52, 352.e1-21. PubMed PMID: 21497321
21. Freynhagen R, Grond S, Schu" pfer G, et al. Efficacy and safety of pregabalin in treatment refractory patients with various neuropathic pain entities in clinical routine. *Int J Clin Pract* 2007 Dec; 61 (12): 1989-96

22. Baron R, Brunnmuller U, Brassler M, et al. Efficacy and safety of pregabalin in patients with diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: open-label, noncomparative, flexible-dose study. *Eur J Pain* 2008 Oct; 12 (7): 850-8
23. Stacey BR, Dworkin RH, Murphy K, et al. Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: results of a 15-month open-label trial. *Pain Med* 2008 Nov; 9 (8): 1202-8
24. Lampl C, Schweiger C, Haider B, et al. Pregabalin as monoor add-on therapy for patients with refractory chronic neuropathic pain: a post-marketing prescription-event monitoring study. *J Neurol* 2010 Aug; 257 (8): 1265-73
25. Navarro A, Saldana MT, Perez C, et al. Patient-reported outcomes in subjects with neuropathic pain receiving pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Pain Med* 2010 May; 11 (5): 719-31
26. Xochilcal-Morales M, Castro EM, Guajardo-Rosas J, et al. A prospective, open-label, multicentre study of pregabalin in the treatment of neuropathic pain in Latin América. *Int J Clin Pract* 2010 Aug; 64 (9): 1301-9.
27. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63:2104-2110.
28. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo controlled trial. *J Pain* 2005; 6:253-260.
29. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110:628-638.
30. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115:254-263.)
31. 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 Sep 28;63(6):959-65. Review. PubMed PMID: 15452284.
32. Van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin*. 2006 Feb;22(2):375-84. PubMed PMID: 16466610.
33. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003 Apr 22;60(8):1274-83. PubMed PMID: 12707429.
34. Ifuku M, Iseki M, Hidaka I, Morita Y, Komatus S, Inada E. Replacement of gabapentin with pregabalin in postherpetic neuralgia therapy. *Pain Med*. 2011 Jul;12(7):1112-6. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01162.x. Epub 2011 Jun 21. PubMed PMID: 21692969
35. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Jul;25(7):1663-76. PubMed PMID: 19485723.
36. Semel D, Murphy TK, Zlateva G, Cheung R, Emir B. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Fam Pract*. 2010 Nov 5; 11:85. PubMed PMID: 21054853; PubMed Central PMCID: PMC2988717.
37. Forseth KKØ, Gran JT. Management of fibromyalgia: what are the best treatment choices? *Drugs*. 2002;62(4):577-92. Review. PubMed PMID: 11893227.
38. Hoffman DL, Dukes EM. The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. *Int J Clin Pract*. 2008 Jan;62(1):115-26. Epub 2007 Nov 24. Review. PubMed PMID:18039330; PubMed Central PMCID: PMC2228371.

39. Berger A, Dukes E, Martin S, Edelsberg J, Oster G. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract.* 2007 Sep;61(9):1498-508. Epub 2007 Jul 26. PubMed PMID: 17655684; PubMed Central PMCID: PMC2040193.
40. Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009 May;35(2):421-35. PubMed PMID: 19647152.
41. Nebel MB, Gracely RH Neuroimagen de la fibromialgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009 Mayo;... 35 (2) :313-27 Revisión. PubMed PMID: 19647145.
42. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 May;62(5):600-10. PubMed PMID: 20461783.
43. Mease PJ, Arnold LM, Crofford LJ, Williams DA, Russell IJ, Humphrey L, Abetz L, Martin SA. Identifying the clinical domains of fibromyalgia: contributions from clinician and patient Delphi exercises. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul 15;59(7):952-60. PubMed PMID: 18576290.
44. Arnold LM, Crofford LJ, Mease PJ, Burgess SM, Palmer SC, Abetz L, Martin SA. Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient Educ Couns.* 2008 Oct;73(1):114-20. Epub 2008 Jul 21. PubMed PMID: 18640807; PubMed Central PMCID: PMC2564867.
45. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned? *Arch Intern Med.* 1999 Apr 26;159(8):777-85. Review. PubMed PMID: 10219923.
46. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med.* 2004 Nov-Dec;66(6):837-44. PubMed PMID: 15564347.
47. Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain.* 2009;10(8):777-791) (Ablin K, Clauw DJ. From fibrositis to functional somatic syndromes to a bell-shaped curve of pain and sensory sensitivity: evolution of a clinical construct. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(2):233-251.
48. Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain.* 2009 Aug;10(8):777-91. Review. PubMed PMID: 19638325; PubMed Central PMCID: PMC2741022.
49. Ablin K, Clauw DJ. From fibrositis to functional somatic syndromes to a bell-shaped curve of pain and sensory sensitivity: evolution of a clinical construct. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009 May;35(2):233-51. Review. PubMed PMID:19647139.
50. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, Lyon JL. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol.* 2006 Jun;12(3):124-8. PubMed PMID: 16755239.
51. White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Does the label "fibromyalgia" alter health status, function, and health service utilization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun 15;47(3):260-5.
52. Dadabhoy D, Clauw DJ. Fibromyalgia: progress in diagnosis and treatment. *Curr Pain Headache Rep.* 2005 Dec;9(6):399-404. Review. PubMed PMID: 16282040.
53. Yoshimura M, Furue H. Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. *J Pharmacol Sci.* 2006 Jun;101(2):107-17. Epub 2006 Jun 10. Review. PubMed PMID: 16766858)
54. Busch, A. J., Schachter, C. L., Overend, T. J., Peloso, P. M., and Barber, K. A. (2008). Exercise for fibromyalgia: a systematic review. *J. Rheumatol.* 35, 1130–1144.
55. Rooks, D. S., Gautam, S., Romeling, M., Cross, M. L., Stratigakis, D., Evans, B., Goldenberg, D. L., Iverson, M. D., and Katz, J. N. (2007). Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Arch. Intern. Med.* 167, 2192–2200.
56. Bernardy K, Füber N, Köllner V, Häuser W. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - a systematic review and metaanalysis of randomized

- controlled trials. *J Rheumatol.* 2010 Oct; 37(10):1991-2005. Epub 2010 Aug 3. Review. PubMed PMID: 20682676.
57. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, Welge JA, Bishop F, Stanford KE, Hess EV, Hudson JI. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr;56(4):1336-44. PubMed PMID: 17393438.
58. 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. PubMed PMID: 15818684.
59. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP Jr, Martin SA, Haig GM, Sharma U. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain.* 2008 Jun;136(3):419-31. Epub 2008 Apr 8. PubMed PMID: 18400400.
60. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr, Martin SA, Sharma U. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2008 Mar;35(3):502-14. Epub 2008 Feb 15. PubMed PMID: 18278830.
61. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, Martin SA, Barrett JA, Haig G. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain.* 2008 Sep;9(9):792-805. Epub 2008 Jun 3. PubMed PMID: 18524684.
62. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Apr;49(4):706-15. Epub 2010 Jan 7. PubMed PMID: 20056767
63. Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain.* 2010 Jun; 11(6):505-21. Epub 2010 Apr 24. Review. PubMed PMID: 20418173.
64. Choy E, Marshall D, Gabriel ZL, Mitchell SA, Gylee E, Dakin HA. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of the Efficacy of Pharmacological Treatments for Fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Aug 23. PubMed PMID: 21868065.
65. Smith HS, Bracken D, Smith JM. Pharmacotherapy for fibromyalgia. *Front Pharmacol.* 2011;2:17. Epub 2011 Mar 31. PubMed PMID: 21772818; PubMed Central PMCID: PMC3131797.
66. De Cabo-de la Vega C, Villanueva-Hernández P, Prieto-Marín A. The Neurochemistry of epilepsy, Inhibitory neurotransmission and experimental models: New perspectives. *Rev Neurol* 2006; 42 (3):159-68.
67. Álvarez-Silva S, Álvarez SI, Álvarez RJ, Pérez EM, Campayo MA, Rodríguez FF. Epileptic consciousness: Concept and meaning of Aura. *Epilepsy & Behavior* 2006; 8: 527-33.
68. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci.* 2004 Jul;5(7):553-64. Review. PubMed PMID: 15208697. y Löscher, 2004.
69. Schmidt D, Rogawski MA. New strategies for the identification of drugs to prevent the development or progression of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2002 Jun;50(1-2):71-8. Review. PubMed PMID: 12151119.
70. Jefferys JG, Hass HL. Synchronized bursting of CA1 hippocampal pyramidal cells in the absence of synaptic transmission. *Nature* 1982; 300: 448-50.
71. Dolmetsch RE, Pajvani U, Fife K, Spotts JM, Greenberg ME. Signaling to the nucleus by an L-type calcium channel calmodulin complex through the MAP kinase pathway. *Science* 2001; 294: 333-9.
72. Prakriya M, Mennerick S. Selective depression of low-release probability excitatory synapses by sodium channel blockers. *Neuron.* 2000 Jun;26(3):671-82. PubMed PMID: 10896162.
73. Westphalen RI, Hemmings HC Jr. Selective depression by general anesthetics of glutamate versus GABA release from isolated cortical nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Mar;304(3):1188-96. PubMed PMID: 12604696.
74. Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA. Pregabalin add-on treatment in patients with partial

- seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*. 2005 Dec;46(12):1926-36. PubMed PMID: 16393158.
75. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA; Pregabalin 1008-009 Study Group. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology*. 2005 Feb 8;64(3):475-80. PubMed PMID: 15699378.
76. Abou-Khalil BW. Pregabalin: insights from randomized trials. *Epilepsy Curr*. 2004 Jul-Aug;4(4):143-4. PubMed PMID: 16059479; PubMed Central PMCID: PMC1176351.
77. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, Messmer S; Pregabalin 1008-011 International Study Group. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia*. 2004 Jan;45(1):20-7. PubMed PMID: 14692903.
78. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*. 2003 May 27;60(10):1631-7. PubMed PMID: 12771254.
79. Delahoy P, Thompson S, Marschner IC. Pregabalin versus gabapentin in partial epilepsy: a meta-analysis of dose-response relationships. *BMC Neurol*. 2010 Nov 1;10:104. PubMed PMID: 21040531; PubMed Central PMCID: PMC2989949.
80. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, Angermeyer MC, Bernert S, de Girolamo G, Morosini P, Polidori G, Kikkawa T, Kawakami N, Ono Y, Takeshima T, Uda H, Karam EG, Fayyad JA, Karam AN, Mneimneh ZN, Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, de Graaf R, Ormel J, Gureje O, Shen Y, Huang Y, Zhang M, Alonso J, Haro JM, Vilagut G, Bromet EJ, Gluzman S, Webb C, Kessler RC, Merikangas KR, Anthony JC, Von Korff MR, Wang PS, Brugha TS, Aguilar-Gaxiola S, Lee S, Heeringa S, Pennell BE, Zaslavsky AM, Ustun TB, Chatterji S; WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*. 2004 Jun 2;291(21):2581-90. PubMed PMID: 15173149.
81. DuPont RL, Rice DP, Miller LS, et al. Economic costs of anxiety disorders. *Anxiety*. 1996;2:167-172.
82. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297:400-403.
83. Dooley DJ, Mieske CA, Borosky SA. Inhibition of K(+)-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin. *Neurosci Lett*. 2000 Feb 18;280(2):107-10. PubMed PMID: 10686389
84. Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain*. 2003 Sep;105(1-2):133-41. PubMed PMID: 14499429
85. Geraciotti TD Jr, Carpenter LL, Owens MJ, Baker DG, Ekhtor NN, Horn PS, Strawn JR, Sanacora G, Kinkead B, Price LH, Nemeroff CB. Elevated cerebrospinal fluid substance p concentrations in posttraumatic stress disorder and major depression. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):637-43. PubMed PMID: 16585438.
86. Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA. Stimulus-dependent modulation of [(3)H]norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Dec;295(3):1086-93. PubMed PMID: 11082444.
87. Strawn JR, Geraciotti TD Jr. The treatment of generalized anxiety disorder with pregabalin, an atypical anxiolytic. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Apr;3(2):237-43. PubMed PMID: 19300556; PubMed Central PMCID: PMC2654629.
88. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2006 May;67(5):771-82. PubMed PMID: 16841627.
89. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, Tobias K, Brock JD, Zornberg GL, Pande AC. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Sep;62(9):1022-30. PubMed PMID: 16143734.

90. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, Liu-Dumaw M, Carter CM, Pande AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Jun;23(3):240-9. PubMed PMID: 12826986.
91. Strawn JR, Geraciotti TD Jr. The treatment of generalized anxiety disorder with pregabalin, an atypical anxiolytic. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Apr;3(2):237-43.
92. Samuel M, Zimovetz EA, Gabriel Z, Beard SM. Efficacy and safety of treatments for refractory generalized anxiety disorder: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 Mar;26(2):63-8. Review. PubMed PMID: 21088608.
93. Anastassiou E, Iatrou CA, Vlaikidis N, Vafiadou M, Stamatiou G, Plesia E, Lyras L, Vadalouca A; ATLAS investigators. Impact of pregabalin treatment on pain, pain-related sleep interference and general well-being in patients with neuropathic pain: a non-interventional, multicentre, post-marketing study. *Clin Drug Investig*. 2011 Jun 1;31(6):417-26. doi: 10.2165/11589370-000000000-00000. PubMed PMID: 21466244.
94. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;8:CD007076.
95. Tomson T, Almas M, Giordano S, Cabrera J. The impact of background antiepileptic drugs on the efficacy and safety of pregabalin in treating partial-onset seizures: A post hoc analysis of combined clinical trials. *Epilepsy Res*. 2011 May 28. PubMed PMID: 21624821.
96. Samuel M, Zimovetz EA, Gabriel Z, Beard SM. Efficacy and safety of treatments for refractory generalized anxiety disorder: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 Mar;26(2):63-8. Review. PubMed PMID: 21088608.
97. Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(4):351-63. Review. PubMed PMID: 16584283.
98. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathé H, Murray G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain*. 2001;5(2):119-24. PubMed PMID: 11465977.
99. Feng MR, Turluck D, Burleigh J, Lister R, Fan C, Middlebrook A, Taylor C, Su T. Brain microdialysis and PK/PD correlation of pregabalin in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2001 Jan-Jun;26(1-2):123-8. PubMed PMID: 11554426.
100. Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(3):209-19. Review. PubMed PMID: 17328580.
101. Davies A, Kadurin I, Alvarez-Laviada A, Douglas L, Nieto-Rostro M, Bauer CS, Pratt WS, Dolphin AC. The alpha2delta subunits of voltage-gated calcium channels form GPI-anchored proteins, a posttranslational modification essential for function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan 26;107(4):1654-9. Epub 2010 Jan 4. PubMed PMID: 20080692; PubMed Central PMCID: PMC2824380.
102. Bauer CS, et al. The increased tracking of the calcium channel subunit to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the ligand pregabalin. *J Neurosci* 29:4076-4088.
103. Kumar N, Laferriere A, Yu JS, Leavitt A, Coderre TJ. Evidence that pregabalin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. *J Neurochem*. 2010 Apr;113(2):552-61. Epub 2010 Jan 28. PubMed PMID: 20132471.



Tecnoquímicas