

Interacción de gabapentinoides y opioides: asociación con muertes

Revisión de tratamiento en polimedicados

Recientemente se ha publicado una revisión sobre el incremento de muertes asociadas a la prescripción de gabapentinoides, en el 92% de los casos asociadas a opioides. En Inglaterra desde 2004, se han producido 3.051 muertes asociadas a Pregabalina (76.1%) y a Gabapentina (29.9%). La notificación del número de muertes ha aumentado desde un 8.9% en 2014 a un 32.3% en 2020. Las concentraciones de Gabapentinoides analizadas estaban en rango terapéutico. La prescripción de gabapentinoides para el tratamiento del dolor no oncológico se ha incrementado considerablemente en los últimos años y es frecuente su asociación.

Posibles problemas relacionados con la prescripción de gabapentinoides

- **Depresión respiratoria severa "per se" y mayoritariamente asociada a opioides y otros depresores del SNC. Los gabapentinoides parecen reducir la tolerabilidad a opioides.**
- Mareo, somnolencia, visión borrosa, dolor de cabeza, efectos neuropsiquiátricos, aparición de ideas de suicidio, cambios de humor, efectos adversos cardiacos (edema periférico, insuficiencia cardiaca y arritmias), hiponatremia.
- Recientemente pregabalina se ha asociado con riesgos de malformación del feto durante el embarazo.
- Dependencia y conductas de abuso. Dosis supraterapéuticas pueden agravar las alteraciones neuropsiquiátricas.
- Falta de eficacia en algunos tipos de dolor como dolor lumbar o ciática, fibromialgia, migraña, sofocos, temblor esencial...
- **Antes de prescribir**
 - Valorar solo en las indicaciones en las que se ha demostrado eficacia en DCNO (neuralgia postherpética y neuropatía diabética), tras fracasar las primeras líneas farmacológicas (ISRN y amitriptilina).
 - Considerar que aproximadamente 8 pacientes con diagnóstico de dolor neuropático tienen que ser tratados con pregabalina para que 1 obtenga una reducción del 50% del dolor, no atribuible a placebo.
 - Valorar las características del paciente comorbilidad (insuficiencia cardiaca, función renal...), polimedicación (OPIOIDES, otros depresores SNC) que cuestionen claramente su beneficio riesgo.
- **Al prescribir**
- **Dosis y eficacia**
 - Utilizar gabapentinoides a la mínima dosis eficaz
 - No es esperable mayor control del dolor con las dosis altas.
 - Dosis >1800 mg/día de gabapentina o >300 mg/día de pregabalina no mejoran el control del dolor y si disminuyen la tolerabilidad.

- Dosis altas de pregabalina (300 mg/día) junto a opioides **duplican el riesgo de mortalidad**.
- No utilizar dosis infraterapéuticas (pregabalina 150 mg/día fue ineficaz).

Recomendaciones

- Evitar su prescripción en indicaciones en las que no se ha demostrado su eficacia.
- Revisar dosis infraterapéuticas y dosis altas que no se asocian con aumento del control del dolor.
- **Evitar su asociación con opioides u otros depresores del SNC.** Si esto no es posible se recomienda ajustar dosis en los pacientes con mayor riesgo de depresión respiratoria:
 - Compromiso respiratorio o enfermedad respiratoria
 - Enfermedad neurológica
 - Insuficiencia renal
 - Tratamiento concomitante con opioides (incluido tramadol) u otros depresores del SNC
 - Mayores de 65 años
- Extremar precaución en pacientes con enfermedades cardíacas.
- Vigilar la aparición de efectos adversos graves relacionados con el tratamiento y suspender de forma inmediata si esto ocurre.
- **Evaluar eficacia tras titulación adecuada:** Si tras cuatro semanas de tratamiento no se produce la respuesta esperada se recomienda plantear la deprescripción gradual, reduciendo un 25% de la dosis semanalmente.
- Deprescribir también en embarazadas y en aquellas indicaciones en las que no han demostrado eficacia en los ensayos clínicos.

Referencias:

1. Kalk NJ, Chiu CT, Sadoughi R, Baho H, Williams BD, Taylor D, Copeland CS. Fatalities associated with gabapentinoids in England (2004-2020). Br J Clin Pharmacol. 2022 <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bcp.15352>
2. Drug Safety Update volume 14, issue 7: February 2021: 2. <https://www.gov.uk/drug-safety-update>
3. Drug Safety Update volume 15, issue 9: April 2022: 1. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/pregabalin-lyrica-finding>
4. FDA. Drug safety communications 12-19-2019. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR) when used with CNS depressants or in patients with lung problems.
5. Insuficiencia cardíaca asociada a pregabalina. Boletín Informativo del centro de Farmacovigilancia Comunidad de Madrid. Reacciones Adversas a Medicamentos/V15/Nº 2
6. El Hadidi S, Rosano G, Tamargo J, et al. Potentially inappropriate prescriptions in heart failure with reduced ejection fraction: ESC position statement on heart failure with reduced ejection fraction-specific inappropriate prescribing. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022 Feb 16;8 (2):187-210.
7. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2021 Apr 7. PMID: 33939353.
8. Therapeutics Initiative. Gabapentin and pregabalin: Are high doses justified? Therapeutics Letter 2019; 117