

Original breve

Gabapentinoides en indicaciones no autorizadas en la ficha técnica: ¿es necesaria una estrategia de desprescripción?

Amaya Echeverría Gorriti^{a,b,*}, Natalia Alzueta Istúriz^{a,b}, Patricia García González^{a,b}, Julen Fernández González^{a,b}, Lorea Sanz Álvarez^{a,b} y Javier Garjón Parra^{a,b}^a Subdirección de Farmacia y Prestaciones, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Pamplona, España^b Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de julio de 2022

Aceptado el 3 de noviembre de 2022

On-line el 22 de diciembre de 2022

Palabras clave:

Gabapentina

Pregabalina

Uso fuera de ficha técnica

Prescripción inadecuada

Seguridad

Depresión respiratoria

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la adecuación de los tratamientos con gabapentina y pregabalina a las indicaciones autorizadas, analizar su uso en las no autorizadas e identificar los pacientes con más riesgo de sufrir depresión respiratoria.**Método:** Estudio observacional retrospectivo que incluyó a los pacientes en tratamiento con gabapentina o pregabalina en 2020 en Navarra.**Resultados:** Se incluyeron 9778 pacientes en tratamiento con gabapentina o pregabalina durante el primer bimestre de 2020. En el 56% de los casos se prescribieron para indicaciones no autorizadas. El 60% tomaba concomitantemente al menos un depresor del sistema nervioso central (SNC), el 33% algún opiáceo, el 20% opiáceos combinados con depresores del SNC y el 4% algún antihistamínico. El 11% tenía diagnóstico de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estas prevalencias se mantuvieron constantes durante el resto del año.**Conclusiones:** Es necesario implementar una estrategia de desprescripción de gabapentinoides para adecuar su uso y disminuir los problemas de seguridad.© 2022 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Off-label use of gabapentinoid drugs: is it necessary a deprescription strategy?

ABSTRACT

Keywords:

Gabapentin

Pregabalin

Off-label use

Inappropriate prescribing

Safety

Respiratory depression

Objective: To evaluate gabapentin and pregabalin treatment adequacy to label indications, to analyze off-label use and to identify patients at high risk of respiratory depression.**Method:** An observational, retrospective study was performed. It included patients treated with pregabalin and gabapentin during 2020 in Navarra.**Results:** A total of 9778 patients were treated with gabapentin or pregabalin during the first two months of 2020. In 56% of the cases, gabapentinoids were prescribed for off-label uses. Sixty percent of patients were taking at least one central nervous system (CNS) depressant drug concomitantly, 33% of them opioids, 20% of them combined opioids with CNS depressants and 4% of them at least one systemic antihistamine. In addition, 11% of the patients had a diagnosis of asthma or COPD. Prevalences remained constant along the year.**Conclusions:** It is necessary to implement a gabapentinoid deprescription strategy to improve its use and reduce safety problems.© 2022 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La gabapentina y la pregabalina son los dos gabapentinoides actualmente comercializados en España que están indicados para el tratamiento de la epilepsia, el dolor neuropático periférico, la neuropatía diabética y la neuralgia posherpética. La pregabalina también tiene indicación en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada¹.

Según un informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el consumo de gabapentina y pregabalina entre 2008 y 2016 aumentó un 17% y un 125%, respectivamente. En Navarra, entre 2016 y 2021 aumentó un 28% el número de pacientes que recibieron estos medicamentos².

Es especialmente relevante el uso extendido de pregabalina y gabapentina en indicaciones no autorizadas por la AEMPS en ficha técnica, como el dolor lumbar, la fibromialgia, la migraña y el síndrome de piernas inquietas, entre otras. El incremento en la prevalencia de estos usos puede deberse a diferentes motivos, como la promoción por la industria farmacéutica del uso en indicaciones no autorizadas por la AEMPS, así como las estrategias para evitar el

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: aecheveg@navarra.es (A. Echeverría Gorriti).

Tabla 1

Características de los/las pacientes en tratamiento con gabapentina o pregabalina durante el año 2020 y prevalencia de uso fuera de indicación

	Enero-febrero	Marzo- abril	Mayo- junio	Julio-agosto	Septiembre-octubre	Noviembre-diciembre
Pacientes en tratamiento con gabapentina o pregabalina	9778	9551	9606	9518	9782	9899
Edad media, años (DE)	67,5 (16,6)	67,6 (16,5)	67,4 (16,4)	67,6 (16,4)	67,2 (16,4)	66,9 (16,4)
Mujeres (%)	5961 (61)	5746 (60)	5771 (60)	5729 (60)	5899 (60)	5991 (61)
Pacientes sin indicación autorizada por la AEMPS (%)	5474 (56)	5213 (55)	5164 (54)	5092 (53)	5181 (53)	5192 (52)
Prevalencia de uso fuera de indicación en mujeres (%)	56	54	53	54	52	52
Prevalencia de uso fuera de indicación en hombres (%)	57	56	55	53	54	53

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; DE: desviación estándar.

Tabla 2

Edad y tratamiento concomitante de los/las pacientes tratados/as con gabapentina o pregabalina sin indicación autorizada por la AEMPS durante el año 2020

	Enero-febrero	Marzo- abril	Mayo- junio	Julio-agosto	Septiembre-octubre	Noviembre-diciembre	Media año 2020 (%)
Pacientes sin indicación autorizada por la AEMPS	5474	5213	5164	5092	5181	5192	5219
Con ansiolítico o antidepresivo (%)	3246 (59)	3171 (61)	3066 (59)	3026 (59)	3113 (60)	3111 (60)	3122 (60)
Con opiáceo (%)	1852 (34)	1734 (33)	1652 (32)	1682 (33)	1705 (33)	1652 (32)	1713 (33)
Con asma o EPOC (%)	552 (10)	514 (10)	550 (11)	561 (11)	566 (11)	594 (11)	556 (11)
Con antihistamínicos sistémicos (%)	236 (4)	245 (5)	246 (5)	220 (4)	206 (4)	180 (3)	222 (4)
Con opiáceo + ansiolítico o antidepresivo (%)	1128 (21)	1071 (21)	999 (19)	1022 (20)	1045 (20)	1022 (20)	1048 (20)
Edad >65 años (%)	2861 (52)	2711 (52)	2646 (51)	2583 (51)	2570 (50)	2504 (48)	2646 (51)
Edad >65 años y >5 PA (%)	2246 (41)	2111 (40)	2036 (39)	1971 (39)	1980 (38)	1925 (37)	2045 (39)
Edad >65 años y >10 PA (%)	787 (14)	711 (14)	650 (13)	630 (12)	635 (12)	600 (12)	669 (13)

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PA: principio activo.

consumo de opiáceos en el dolor crónico y las estrategias enfocadas a disminuir el uso de benzodiacepinas³.

Sin embargo, los gabapentinoides no se recomiendan en indicaciones no autorizadas por la AEMPS debido a la falta de evidencia clínica consistente³ y los riesgos asociados a su uso (sedación, mareos y depresión)¹. Son varias las alertas emitidas por diferentes organismos en relación a los riesgos del uso de gabapentinoides, como el de depresión respiratoria y el de desarrollo de abuso y dependencia^{4,5}.

El objetivo de este estudio fue evaluar la adecuación de los tratamientos con gabapentina y pregabalina a las indicaciones autorizadas por la AEMPS, analizar su uso en las no autorizadas e identificar qué pacientes tienen más riesgo de sufrir depresión respiratoria, según la alerta publicada por la Food and Drug Administration (FDA) en 2019⁴.

Método

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo que incluyó a todos/as los/las pacientes con derecho a prestación farmacéutica de Navarra en tratamiento con gabapentina o pregabalina que tenían registros de dispensaciones en oficina de farmacia durante el año 2020. Los datos se exportaron ya anonimizados de la base de datos de facturación de receta electrónica.

Se clasificó a los/las pacientes en función de si tenían o no registrado un diagnóstico (codificado mediante la Clasificación Internacional de Atención Primaria) relacionado con alguna de las indicaciones autorizadas por la AEMPS en ficha técnica: epilepsia (N88), neuralgia posherpética (S70), neuropatía diabética (N94), trastorno de ansiedad generalizado (P74), diabetes mellitus tipos 1 y 2 (T89, T90) y dolor crónico generalizado (A01).

Para el grupo de pacientes sin indicación autorizada por la AEMPS se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, tratamiento con gabapentina o pregabalina, número total de medicamentos concomitantes, diagnóstico codificado de asma (R96) o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (R95) y tratamiento concomitante con fármacos con efecto sedante o que pueden producir depresión respiratoria, como opiáceos (N02A), depresores del sistema nervioso central (SNC) (ansiolíticos [N05B],

hipnóticos y sedantes [N05C], antidepresivos [N06A]) o antihistamínicos para uso sistémico (R06A).

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante los programas Excel® y Access®. Se calcularon porcentajes para el análisis de las variables categóricas, y media y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas normales. Se analizaron los datos de cada paciente por bimestres, de modo que se garantizaba que las condiciones planteadas eran coincidentes en el tiempo.

El presente trabajo es el resultado de la labor de personal facultativo en el ejercicio de sus funciones de evaluación de la calidad de prescripción y promoción del uso seguro de medicamentos. No implicó el acceso a los datos a personas diferentes de los que habitualmente los manejan, y los datos que se usaron estaban anonimizados. Por ello, no se requirió la autorización del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos.

Resultados

En el primer bimestre del año 2020 fueron 9778 las personas tratadas con gabapentina o pregabalina, con una edad media de 67,5 años (DE: 16,6), siendo el 61% mujeres. La prevalencia global de uso fue del 1,4% en hombres y del 2,1% en mujeres. En pacientes entre 65 y 75 años, la prevalencia aumentó a 2,4% en hombres y a 3,2% en mujeres. En el 56% de los casos se prescribieron para indicaciones no autorizadas por la AEMPS en la ficha técnica. El 54% de los/las pacientes tenía prescrito el gabapentinoide para patología lumbar. La distribución de los datos fue similar el resto del año, tal como puede verse en la [tabla 1](#).

En los/las pacientes sin indicación autorizada, una media del 60% tenían prescrito de forma concomitante al menos un depresor del SNC, el 33% algún opiáceo, el 20% opiáceos con depresores del SNC y el 4% algún antihistamínico sistémico (categorías no excluyentes). Además, el 11% tenían diagnóstico de asma o EPOC. El 51% eran mayores de 65 años, y de estos/as el 39% recibían polimedicación (más de cinco medicamentos) y el 13% hiperpolimedicación (más de 10 medicamentos). La distribución de cada condición por bimestre, sin diferencias significativas, se muestra en la [tabla 2](#).

Discusión

El uso de gabapentinoides en indicaciones no autorizadas está ampliamente extendido, a pesar de no contar con evidencia sólida que respalde su uso y de que pueden poner en riesgo la seguridad de los/las pacientes⁶.

La prevalencia de uso de gabapentinoides en nuestra población es inferior a la publicada por Fernández-Liz et al.⁷, tanto la global como en pacientes entre 65 y 75 años. Nuestros resultados coinciden con los de estos autores en que la prevalencia de uso de gabapentinoides es superior en las mujeres que en los hombres.

En nuestra población, la prevalencia de uso de gabapentinoides en indicaciones no autorizadas en la ficha técnica es similar a la encontrada en otros trabajos⁸. En cuanto a la prevalencia de uso concomitante de estos fármacos con opiáceos, en nuestro medio, es muy similar a la notificada por Zhou et al.⁹ y mayor que la descrita por Rahman et al.¹⁰ en anteriores estudios. Esta diferencia podría deberse a que los datos que ellos presentan son más antiguos (1993-2017) y el consumo tanto de gabapentinoides como de opiáceos ha ido en aumento. Este es un aspecto muy relevante, ya que la interacción de ambos grupos de fármacos aumenta la toxicidad. De hecho, muchos de los casos de muertes por gabapentinoides notificadas se deben al uso concomitante con opiáceos. Además, se ha visto que el mal uso o el abuso de gabapentinoides es más frecuente en pacientes en tratamiento con opiáceos⁶.

En cuanto a la prevalencia de uso de la triple terapia con gabapentinoides, opiáceos y benzodiacepinas, el estudio de Torrance et al.¹¹ mostró datos similares a los de nuestra población (17% vs. 20%).

A pesar de que en 2019 la FDA emitió una alerta informando del aumento del riesgo de depresión respiratoria en pacientes en tratamiento con gabapentinoides y depresores del SNC⁴, nuestro estudio muestra una alta prevalencia de uso de esta combinación, con el problema de seguridad que ello supone.

Este trabajo pone de manifiesto que es necesario implementar una estrategia de desprescripción de gabapentinoides para adecuar su uso y disminuir los potenciales problemas de seguridad y abuso relacionados con estos fármacos, tal como se ha hecho anteriormente en Navarra con otros grupos de fármacos¹²⁻¹⁵. En este caso, como primera medida para alertar sobre los datos observados se elaboró un boletín de información farmacoterapéutica para los profesionales sanitarios abordando este tema⁵.

Limitaciones

Los diagnósticos de los/las pacientes se recogieron de la historia clínica, por lo que su validez depende de la calidad del registro. No se incluyeron pacientes institucionalizados/as en residencias privadas, por falta de datos de consumo en este ámbito, a pesar de ser una población en la que a menudo se utilizan estos fármacos y es más susceptible a los efectos adversos.

Conclusiones

El uso de gabapentina y pregabalina ha aumentado significativamente en nuestra comunidad en los últimos años, incluyendo los usos para indicaciones no autorizadas por la AEMPS en la ficha técnica. Además, la prevalencia de uso concomitante con fármacos depresores del SNC es elevada y aproximadamente la mitad de los/las pacientes que los reciben para indicaciones no autorizadas son mayores de 65 años, con los riesgos que estos dos factores conllevan.

Por ello, se debe implementar una estrategia de desprescripción de gabapentinoides para adecuar su uso y disminuir los problemas de seguridad.

¿Qué se sabe sobre el tema?

El uso de pregabalina y gabapentina ha aumentado en los últimos años para indicaciones no autorizadas en la ficha técnica y sin evidencia clara. También se han emitido diversas notas informativas alertando del riesgo de depresión respiratoria en ciertos pacientes que toman gabapentinoides.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

Nuestro estudio muestra la situación actual del uso de gabapentinoides en Navarra y la prevalencia de uso en pacientes de riesgo, y se compara con los datos disponibles en la literatura.

¿Cuáles son las implicaciones de los resultados obtenidos?

Se plantea la necesidad de realizar estrategias de optimización del uso de gabapentinoides, en especial en lo que se refiere a pacientes de riesgo y a usos en indicaciones no autorizadas.

Editor responsable del artículo

Andreu Segura

Declaración de transparencia

La autora principal (garante responsable del manuscrito) afirma que este manuscrito es un reporte honesto, preciso y transparente del estudio que se remite a GACETA SANITARIA, que no se han omitido aspectos importantes del estudio, y que las discrepancias del estudio según lo previsto (y, si son relevantes, registradas) se han explicado.

Contribuciones de autoría

A Echeverría: diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos, escritura del artículo y aprobación de la versión final para su publicación. N. Alzueta: diseño del estudio, interpretación de los datos, escritura del artículo y aprobación de la versión final para su publicación. P. García: diseño del estudio, extracción de los datos y aprobación de la versión final para su publicación. J. Fernández: diseño del estudio, extracción de los datos y aprobación de la versión final para su publicación. L. Sanz: análisis e interpretación de los datos, y aprobación de la versión final para su publicación. J. Garjón: concepción y diseño del estudio, revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales y aprobación de la versión final para su publicación. Todas las partes que integran el manuscrito han sido revisadas y discutidas entre todas las personas firmantes.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información de Medicamentos. (Consultado el 11/1/2022.) Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antiepilépticos en España durante el periodo 2008-2016. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017. Informe de utilización de medicamentos U/EPIL/V1/11/09/2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiepilepticos-periodo-2008-2016.pdf?x25508>.
3. Federico CA, Wang T, Doussau A, et al. Assessment of pregabalin postapproval trials and the suggestion of efficacy for new indications: a systematic review. *JAMA Intern Med.* 2019;179:90-7.
4. Food and Drug Administration. Alerta de la FDA sobre problemas respiratorios graves asociados al uso de gabapentina y pregabalina. FDA; 2019. (Consultado el 27/1/2022.) Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-acerca-de-problemas-respiratorios-graves-con-los-medicamentos-para-convulsiones-y>.
5. Alzueta N, García P, Irigoyen I. Riesgos e incertidumbres de los gabapentinoides. *Bol Inf Farm Navar.* 2021;29:1-14.
6. Goodman CW, Brett AS. A clinical overview of off-label use of gabapentinoid drugs. *JAMA Intern Med.* 2019;179:695-701.
7. Fernández-Liz E, Barceló-Colomer ME, Gómez-Ganda L, et al. Prevalence of gabapentinoids and central nervous system depressant drugs, and their association with risk factors for respiratory depression in primary care patients. *Clin Drug Investig.* 2022;42:417-26.
8. Montastruc F, Loo SY, Renoux C. Trends in first gabapentin and pregabalin prescriptions in primary care in the United Kingdom, 1993-2017. *JAMA.* 2018;320:2149-51.
9. Zhou L, Bhattacharjee S, Kwoh CK, et al. Trends, patient and prescriber characteristics in gabapentinoid use in a sample of United States ambulatory care visits from 2003 to 2016. *J Clin Med.* 2019;9:83.
10. Rahman A, Kane J, Montastruc F, et al. Trends in new prescription of gabapentinoids and of coprescription with opioids in the 4 nations of the UK, 1993-2017. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:3349-53.
11. Torrance N, Veluchamy A, Zhou Y, et al. Trends in gabapentinoid prescribing, co-prescribing of opioids and benzodiazepines, and associated deaths in Scotland. *Br J Anaesth.* 2020;125:159-67.
12. Fontela C, Alzueta N, Sanz L, et al. Deprescripción de inhibidores de la bomba de protones en pacientes que no cumplen indicación de tratamiento. *BMJ Evidence-based Med.* 2018;Suppl 2:A58-9.
13. Alzueta Istúriz N, Fernández González J, Echeverría Gorriti A, et al. Deprescripción de estatinas en prevención primaria cardiovascular en mayores de 75 años. *Rev Esp Salud Publica.* 2022;96:1-8.
14. Alzueta N, Fontela C, Echeverría A. A strategy for urinary incontinence treatments deprescription. *Med Clin (Barc).* 2021;156:456-66.
15. Echeverría Gorriti A, González Glaría B, Goñi Ruiz N, et al. Deprescripción de fármacos anti-demencia en pacientes con demencia avanzada. *Bol Inf Farm Navar.* 2020;28:1-10. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+28/BIT+28+N+2.htm.