

INFORME DE EVALUACIÓN

PREGABALINA

TAG	NO APORTA NADA NUEVO
DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL Y PERIFÉRICO	EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE
EPILEPSIA PARCIAL EN TERAPIA COMBINADA	

Nombre Comercial y presentación: LYRICA® (Pfizer)
25 mg 56 cap (23,14 €)
75 mg 14 cap (14,52 €)
75 mg 56 cap (58,20 €)
150 mg 56 cap (96,83 €)
300 mg 56 cap (140,44 €)

Condiciones de dispensación: Con receta médica
Fecha de evaluación: Octubre 2006
Fecha de comercialización: Febrero 2005
Procedimiento de autorización: Centralizado

1. Indicaciones aprobadas¹:

- Tratamiento del dolor neuropático central y periférico en adultos.
- Tratamiento combinado de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria.
- Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

2. Mecanismo de acción¹:

Pregabalina es un análogo estructural del ácido gamma-aminobutírico (GABA) cuyo mecanismo de acción exacto no está completamente aclarado. Se une a la subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes de voltaje en las neuronas del sistema nervioso central reduciendo la liberación de diferentes neurotransmisores.

3. Datos farmacocinéticos¹:

Su farmacocinética es lineal. Se absorbe rápidamente en ayunas, alcanzando la concentración máxima en una hora. Presenta una biodisponibilidad del 90% y es independiente de la dosis. La administración conjunta de alimentos no tiene un efecto clínico significativo sobre el grado de absorción de pregabalina. No se une a proteínas plasmáticas y se elimina principalmente de forma inalterada mediante excreción renal. Su semivida de eliminación es de 6,3h.

4. Posología y forma de administración¹:

El rango de dosis es de 150 a 600 mg/día, repartido en dos o tres tomas.

La dosis de inicio es de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual se puede aumentar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días en el caso de dolor neuropático y de 7 días en epilepsia y TAG. La dosis máxima que se puede alcanzar es de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días en epilepsia y en el dolor neuropático. En el caso del TAG, tras una semana se puede aumentar a 450mg/día y tras otra semana adicional se puede llegar a la dosis máxima de 600mg/día. Se puede tomar con o sin alimentos.

Si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina, tanto en el caso de epilepsia como de dolor neuropático, se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana.

5. Datos de eficacia:

Dolor neuropático

➤ **Dolor neuropático central:**

La indicación en dolor neuropático central se ha autorizado recientemente. La información disponible hasta el momento proviene únicamente de resúmenes y posters a congresos, por lo que no es posible realizar una valoración adecuada.

➤ **Dolor neuropático periférico:**

Se han publicado 6 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (2 en neuralgia postherpética^{2,3}, 3 en neuropatía diabética⁴⁻⁶ y uno incluyendo ambas neuropatías⁷).

La variable principal de eficacia fue la reducción del dolor medida según una escala numérica (NRS – numerical rating scale-) de 0 a 10 puntos (0= no dolor y 10= máximo dolor). Como análisis suplementario se calculó el porcentaje de pacientes respondedores (reducción del dolor medido con NRS \geq 50%). En 4 de estos ensayos²⁻⁵ se excluyeron los pacientes que no habían respondido a gabapentina a dosis \geq 1200 mg/día (lo que podría seleccionar a pacientes que tienen más posibilidades de responder a tratamiento con pregabalina) y en otros dos^{6,7} no se hace mención alguna. Entre las variables de eficacia secundaria se midió la puntuación media en la interferencia del sueño. Otras herramientas de valoración multidimensional utilizadas fueron: cuestionario de calidad de vida (SF-36), cuestionario reducido del dolor de McGill (SF-MPQ), la valoración global del paciente (PGIC) y del clínico (CGIC) y el perfil de los estados de ánimo.

En **neuralgia postherpética** se han publicado dos ensayos^{2,3} que incluían 411 pacientes con una duración de 8 semanas. Las dosis administradas en estos ensayos fueron de 150, 300 o 600 mg/día divididas en tres tomas diarias. Se observaron diferencias significativas respecto a placebo en la disminución de valores de la escala NRS entre -1,20 y -1,69. También se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de pregabalina en el porcentaje de respondedores (26% con 150 mg y 28% con 300 mg vs 10% placebo³; 50% con 300 mg o 600 mg vs 20% placebo²). Entre las variables de eficacia secundaria se observaron diferencias significativas para la interferencia del sueño en todas las dosis ensayadas y para PGIC/CGIC a dosis de 300 mg y 600 mg.

En **neuropatía diabética** se han publicado tres ensayos⁴⁻⁶ que incluyeron a 730 pacientes con una duración de 5-8 semanas. En los diferentes estudios se compararon con placebo dosis de 75, 150, 300 y 600 mg, repartidas en 3 tomas. La dosis de 75 mg⁴ y la de 150 mg⁶ no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de dolor ni en el porcentaje de respondedores. Las disminuciones promedio de dolor respecto a

placebo fueron estadísticamente significativas con las dosis de 300 y 600 mg (-1,26 y -1,5 puntos respectivamente). El porcentaje de respondedores fue superior con pregabalina 300 mg (40-46%) y 600 mg (39-48%) respecto a placebo (14,5-18%), con significación estadística. En cuanto a las variables de eficacia secundaria, también presentaron significación estadística las dosis a partir de 300mg para la interferencia del sueño, SF-MQ, PGIC y CGIC.

En el único ensayo con comparador activo, no publicado, disponible en el informe de la EMEA⁸, con tres brazos de tratamiento (pregabalina 600 mg/d, amitriptilina 75 mg/d y placebo), la diferencia media en la escala de dolor (NRS) respecto a placebo fue estadísticamente significativa únicamente para amitriptilina: -0,93 vs -0,64 puntos para pregabalina.

Un ensayo⁷ que incluía 338 pacientes con neuropatía diabética o neuralgia postherpética de 12 semanas de duración comparó diferentes regímenes de administración (pregabalina a dosis flexible 150-600 mg/d o pregabalina a dosis fija 600 mg/d administrada en 2 tomas con un brazo de placebo). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de ambas pautas de tratamiento respecto a placebo (valores no especificados, sólo en forma de gráfico) a partir de la 1ª semana para pregabalina a dosis fija y de la 2ª para la pauta flexible. El porcentaje de respondedores fue del 24% para placebo; 48,2% dosis flexible y 52,3% dosis fija, con significación estadística.

Epilepsia parcial

Se han publicado 3 ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes epilépticos con crisis parciales refractarias a pesar del tratamiento con 1 a 3 fármacos antiepilépticos⁹⁻¹¹. En total se han aleatorizado 1.056 pacientes y la duración de los ensayos ha sido de 12 semanas. Pregabalina se ha añadido al tratamiento de base a diferentes dosis (50, 150, 300 ó 600 mg/d) administrada en dos^{9,11} o tres tomas^{10,11}. Fueron excluidos de los ensayos los pacientes tratados con gabapentina⁹⁻¹¹ y vigabatrina¹¹.

La variable principal de eficacia fue la reducción en la frecuencia de crisis medida como RRatio ($RRatio = [(T-B) / (T+B)] \times 100$, siendo *T* la frecuencia de crisis con el tratamiento y *B* la frecuencia basal previa). El rango de valores de RRatio oscila entre -100 y +100. Un RRatio de -33 corresponde a un 50% de disminución de la frecuencia de crisis, un valor de 0 indica que no hay cambios, +33 indica un 50% de aumento de crisis y -100 una completa eliminación de las crisis. La variable de eficacia secundaria estudiada fue el porcentaje de respondedores definido como el porcentaje de pacientes que alcanzaban ≥50% de reducción en la frecuencia de las crisis respecto a placebo.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo (-4 a 0,9) en el RRatio con las dosis de 150 mg (-11,5 a -21), 300 mg (-28) y 600 mg (-31,4 a -37). La administración de 600 mg/día en 2 ó 3 tomas presentó una eficacia similar (-28,4 y -36,1)¹¹.

La diferencia en la variable secundaria, porcentaje de respondedores, fue significativamente superior con pregabalina 150 mg (14,1-31%)^{9,10} y 300 mg (40%)⁹ y 600 mg/d (43-51%)⁹⁻¹¹.

Trastorno de ansiedad generalizada

Se han publicado 5 ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo¹²⁻¹⁶ de 4-6 semanas de duración. En ellos se incluyeron 1768 pacientes con TAG con puntuación en la escala de Hamilton para Ansiedad (HAM-A) ≥ 20 (rango de 0 a 56), en la escala de

Covi Anxiety Scale >9 y en la escala de Raskin Depresión Scale \leq 7 y que por tanto aseguraban que la patología predominante era la ansiedad. Dada la elevada comorbilidad que presentan los TAG con otras patologías psiquiátricas, se incluyeron también pacientes con distimia, fobia simple, fobia social, desórdenes de somatización y historia de depresión.

La variable de eficacia primaria fue la diferencia entre el valor final y el basal en la escala HAM-A. Las variables secundarias incluían el porcentaje de respondedores (pacientes con reducción \geq 50% en la escala HAM-A). Las dosis estudiadas de pregabalina fueron: 150mg/d^{12,13}, 200mg/d¹⁴, 300mg/d¹⁶, 400mg/d^{14,15}, 450mg/d^{14,16} y 600 mg/d^{12,13,15,16}. En 4 de los ensayos se incluyó una rama de control activo que fue lorazepam 6mg/d TID^{12,13}, alprazolam 1,5 mg/d TID¹⁶ o venlafaxina 75 mg/d¹⁵.

Las disminuciones promedio de la ansiedad fueron superiores para todas las dosis de pregabalina, lorazepam, alprazolam y venlafaxina respecto a placebo: pregabalina 150mg/d (de -1,61¹² y de -2,18¹³), 200mg/d (-3,4)¹⁴, 300mg/d (-3,89)¹⁶, 400mg/d (-3,6)¹⁴, 450mg/d (de -2,65¹⁴ y de -3,4¹⁶) y 600 mg/d (de -3,10¹³, -3,43¹⁶, y de -3,90¹²), lorazepam (de -2,34¹² y de -4,52¹³), alprazolam (-2,55)¹⁶ o venlafaxina (-2,5)¹⁵. Las dosis entre 200-600mg mostraron mejora estadísticamente significativa en la escala HAM-A en todos los ensayos. La dosis de 150mg resultó significativa en sólo en uno de ellos¹³. Los comparadores activos mejoraron también las puntuaciones en la escala HAM-A de manera significativa respecto a placebo. El análisis de comparación por pares no mostró diferencias significativas entre lorazepam y pregabalina. Tampoco se observaron diferencias entre la administración BID y TID¹⁴ de pregabalina. Las reducciones en la escala de HAM-A se produjeron a partir de la primera semana y de forma mantenida hasta el final del estudio en pregabalina 200-600mg/d y en lorazepam 6mg/d. Para venlafaxina 75mg/d ésta se produjo a partir de la segunda semana de tratamiento. Sin embargo, se debe recordar que estos ensayos no estaban diseñados para demostrar diferencias en la velocidad de inicio del efecto.

El porcentaje de respondedores fue significativamente superior con pregabalina (46 a 61%), lorazepam (56 a 61%) y venlafaxina (62%) respecto de placebo (27 a 45%).

No se han publicado estudios comparativos frente a paroxetina (cuya eficacia ha sido demostrada en TAG)¹⁷ ni frente a otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

6. Datos de seguridad:

➤ Reacciones adversas^{1,8}

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los ensayos fueron mareos (29,1%) y somnolencia (22,6%), que además fueron la principal causa de retirada de tratamiento, especialmente con las dosis más elevadas. Estos efectos parecen persistentes en el 31% y 45%, respectivamente, de los pacientes que los padecen. Cabe resaltar también la posibilidad de aparición de edemas periféricos y de aumento de peso.

Otras reacciones frecuentes (1-10%) fueron sequedad de boca (9,1%), estreñimiento, visión borrosa, diplopía, vómitos, flatulencia, disfunción eréctil, disminución de la libido, astenia, falta de coordinación, alteración de la marcha, euforia, confusión, ataxia, alteración en la concentración, deterioro de la memoria, temblor, disartria, parestesias y vértigo.

La frecuencia de las reacciones adversas se relaciona con las dosis utilizadas.

La suspensión de pregabalina (realizada durante un periodo de una semana) en pacientes con TAG resultó en un aumento del nerviosismo y la irritabilidad sobre todo para la dosis de 600mg/d. También se produjo síndrome de retirada en el grupo de lorazepam.

La duración de los ensayos clínicos ha sido como máximo de 8 semanas en el caso de neuropatías, 12 semanas en el de epilepsia y 6 semanas en TAG, por lo que por el momento no se puede establecer la seguridad de pregabalina a largo plazo.

➤ **Contraindicaciones y precauciones¹**

Contraindicaciones:

- En casos de hipersensibilidad o intolerancia a pregabalina o a alguno de sus excipientes (lactosa, galactosa...)

Precauciones:

- Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con deficiencia de la Lapp lactasa o con malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.
- En caso de que sea necesaria la interrupción del tratamiento, ésta debe realizarse de forma gradual durante un periodo mínimo de una semana.
- En los pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, se pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.
- Debido a que el tratamiento puede producir somnolencia y mareos, se aconseja precaución en:
 - pacientes ancianos ya que estos efectos pueden incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas)
 - pacientes que manejen maquinaria o conduzcan
- No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

➤ **Interacciones con alimentos y medicamentos¹**

- Parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.
- Puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam.

➤ **Utilización en grupos especiales¹**

Niños: No se han establecido la seguridad y eficacia en niños de edad inferior a 12 años.

Ancianos: Podría requerirse una reducción de la dosis en pacientes con función renal alterada debido a la edad.

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas. Por tanto, no debería utilizarse a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Lactancia: Se desconoce si hay excreción de pregabalina a través de la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento.

Insuficiencia renal: En pacientes con la función renal alterada la dosis se debe reducir de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (ClCr ml/min):

ClCr 30-60: dosis inicial 75 mg/día en 2-3 tomas; dosis máxima: 300 mg/día en 2-3 tomas.

ClCr: 15-30: dosis inicial 25-50 mg/día en 1-2 tomas; dosis máxima: 150 mg/día en 1-2 tomas.

ClCr <15: dosis inicial 25 mg una vez la día; dosis máxima: 75 mg una vez al día.

Pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (reducción de la concentración plasmática al 50% tras 4 horas de sesión). Las dosis complementarias tras la hemodiálisis: dosis única adicional, de 25 mg como dosis de inicio y de 100mg como dosis máxima.

Insuficiencia hepática: dado su perfil farmacocinético, no es previsible que una alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas.

RESUMEN DEL ANÁLISIS COMPARATIVO (*DOLOR NEUROPÁTICO: AMITRIPTILINA, GABAPENTINA; EPILEPSIA PARCIAL (TERAPIA COMBINADA): TODOS LOS ANTIEPILÉPTICOS INDICADOS EN TERAPIA COMBINADA PARA CRISIS PARCIALES EN ADULTOS; TAG: ISRS*)

Pregabalina es un análogo del GABA similar farmacológicamente a gabapentina (comercializada por el mismo laboratorio).

1. Eficacia

Epilepsia

En pacientes epilépticos con crisis parciales refractarias al tratamiento combinado con otros antiepilépticos se ha comparado sólo con placebo en 3 ensayos de 12 semanas de duración, mostrándose superior a éste. No se han realizado comparaciones con otros antiepilépticos.

No existen datos de eficacia de pregabalina en pacientes sin respuesta o con respuesta limitada a gabapentina (y a vigabatrina sólo en pacientes epilépticos) al haber sido excluidos de los ensayos.

Dolor Neuropático

➤ Dolor neuropático central:

La información disponible hasta el momento proviene únicamente de resúmenes y pósteres a congresos, por lo que no es posible realizar una valoración adecuada.

➤ Dolor neuropático periférico:

En los ensayos publicados (de 5-8 semanas de duración) pregabalina ha mostrado una eficacia superior a placebo (comparador utilizado). No se han publicado estudios en pacientes con dolor neuropático que comparen pregabalina con ninguno de los tratamientos existentes (amitriptilina, carbamazepina o gabapentina). En el único ensayo (datos disponibles en el EPAR de la EMEA) con un comparador activo (amitriptilina) en neuropatía diabética, la diferencia media en la escala de dolor (NRS) respecto a placebo fue estadísticamente significativa únicamente para amitriptilina .

Las revisiones sistemáticas realizadas, teniendo como resultado principal la reducción del 50% o más en la escala de dolor, muestran un NNT en la neuropatía diabética de 3 (IC 95%: 2,4-4)¹⁸ para antidepresivos y de 2,5 (IC 95%: 1,8-4)¹⁸ para antiepilépticos. En neuralgia post-herpética los NNT fueron de 2,3 (IC95%: 1,7-3,3)¹⁸ para antidepresivos y 2,9 (IC 95%: 2,4-3,7)¹⁹ para antiepilépticos. Las revisiones sistemáticas realizadas con gabapentina²⁰ muestran un NNT de 2,9 (IC 95%: 2,2-4,3) en neuropatía diabética y de 3,9 (IC 95%: 3-5,7) en neuralgia post-herpética mientras que los ensayos clínicos realizados con pregabalina muestran valores de NNT entre 3,4-6 en la neuralgia post-herpética^{2,3,7} y entre 3-4 en la neuropatía diabética^{4,5,7}.

Trastorno de ansiedad generalizada

En los 5 ensayos publicados aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo¹²⁻¹⁶ de 4-6 semanas de duración, pregabalina produjo mejoras significativas respecto a placebo en las puntuaciones en la escala HAM-A. En cambio, la eficacia clínica es cuestionable debido a que las reducciones observadas respecto a placebo oscilaron en un rango de entre -1,61 y -3,89 (en una escala de 0 a 56). Las dosis estudiadas de pregabalina oscilaron entre 150 y 600 mg/d. En 4 de estos estudios se incluyó una rama de control activo: lorazepam, alprazolam o venlafaxina. Los comparadores activos mejoraron también las puntuaciones en la escala HAM-A de manera significativa respecto a placebo y su eficacia fue comparable a la de pregabalina. No se observaron diferencias entre la administración BID y TID¹⁴ de pregabalina.

No se han publicado estudios comparativos frente a paroxetina (cuya eficacia ha sido demostrada en TAG)¹⁷ ni frente a otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Conclusión:

DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL: No valorable

DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO: No valorable. No se dispone de datos publicados de eficacia que comparen de forma directa pregabalina frente a los comparadores de referencia y el único dato disponible frente a amitriptilina parece mostrar menor eficacia que ésta.

EPILEPSIA PARCIAL (EN TERAPIA COMBINADA): No valorable. No se dispone de ensayos clínicos comparativos frente a otros antiepilépticos, y en los ensayos vs placebo se han excluido los pacientes no respondedores a gabapentina.

TAG: Pregabalina se muestra superior a placebo en el tratamiento a corto plazo (4-6 semanas) y, por comparación indirecta, similar a los controles activos utilizados. Son necesarios estudios a más largo plazo.

2. Seguridad

El perfil de efectos adversos de pregabalina es similar al de gabapentina e incluye principalmente efectos centrales como somnolencia y mareos, que fueron la causa de abandono del tratamiento en los ensayos. Los principales efectos están relacionados con la dosis. La suspensión de pregabalina en pacientes con TAG resultó en un aumento del nerviosismo y la irritabilidad sobre todo para la dosis de 600mg/d.

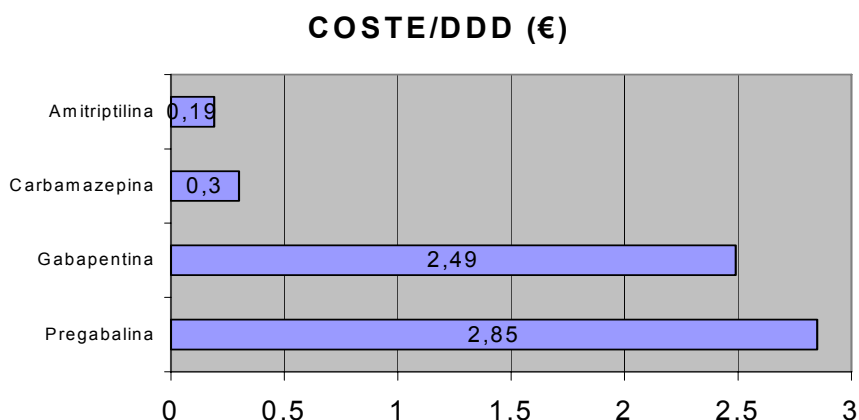
Conclusión: Similar a gabapentina aunque menor experiencia de uso y no se dispone de datos a largo plazo.

3. Pauta

Puede administrarse en 2 ó 3 tomas. En los ECA publicados en dolor neuropático, la eficacia de ambas pautas ha resultado similar; no obstante, en el informe de la EMEA⁸, elaborado a partir de un mayor volumen de información procedente de ECA publicados y no publicados suministrada por el laboratorio, se apunta que la administración en 3 tomas parece superior en cuanto a eficacia a la de 2 (que posee un mejor perfil de seguridad), si bien la relevancia clínica de esta diferencia es cuestionable. En el TAG no hay diferencias.

Conclusión: Inferior a amitriptilina en el caso de dolor neuropático y a los ISRS en el TAG. Similar al resto.

4. Coste



Conclusión: Muy superior

5. Lugar en terapéutica

Los antidepresivos tricíclicos, particularmente amitriptilina, y algunos antiepilépticos (carbamazepina y gabapentina), son tratamientos de primera línea en el manejo del dolor neuropático²¹⁻²³. No existen estudios publicados sobre comparaciones directas de pregabalina frente a estos tratamientos o gabapentina (con la que pregabalina está farmacológicamente relacionada). De hecho, los pacientes que no responden a gabapentina se excluyeron de los estudios, pudiendo tender a favorecer la respuesta a pregabalina y no aportando datos sobre la respuesta en dichos pacientes. Sólo en un ensayo (disponible en el informe de la EMEA) se empleó amitriptilina como comparador, resultando la eficacia de ésta superior.

En epilepsia parcial con o sin generalización secundaria, PG sólo se ha comparado con placebo; actualmente no existe evidencia suficiente para obtener conclusiones sobre la eficacia relativa de los diferentes antiepilépticos en terapia combinada, ya que no hay estudios comparativos entre ellos

Los últimos datos disponibles muestran que los antidepresivos pueden ser tan efectivos como los ansiolíticos (benzodiazepinas o buspirona) en el tratamiento del TAG, pudiendo además su uso ser ventajoso por el alto índice de comorbilidad con el trastorno depresivo mayor (62%) y la distimia (37%). Diferentes revisiones sistemáticas muestran que algunos de ellos (ej. imipramina, paroxetina y venlafaxina) muestran una eficacia superior a placebo y presentan una buena tolerabilidad. En el caso de pregabalina, los ensayos controlados con placebo que incluían también un control activo han mostrado una eficacia similar entre ésta y venlafaxina, alprazolam o lorazepam^{17,24}. Los datos disponibles tampoco sugieren un perfil superior de seguridad, la experiencia de uso es menor y su coste es, además, superior. Por tanto, con la evidencia disponible actualmente no se puede recomendar el uso de pregabalina en sustitución de las terapias establecidas en el tratamiento del dolor neuropático, la epilepsia parcial o el TAG.

6. Dictamen:

TAG: No aporta nada nuevo

DOLOR NEUROPATICO CENTRAL Y PERIFERICO: Experiencia clínica insuficiente

EPILEPSIA PARCIAL (EN TERAPIA COMBINADA): Experiencia clínica insuficiente

Posibilidades de calificación:	
Interesante	***
Aporta algo	**
Aporta en situaciones concretas	*
No aporta nada nuevo	●
Experiencia clínica insuficiente	¿?

7. Bibliografía

- (1) Ficha Técnica Lyrica®. Laboratorio Pfizer. 2004. [actualizado 6-7-2004; citado 15-10-2006]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/lyrica/H-546-PI-es.pdf>
- (2) Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003; 60(8): 1274-1283.
- (3) Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2004; 109(1-2):26-35.
- (4) Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2004; 63(11): 2104-2110.
- (5) 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(3): 628-638.
- (6) 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(4): 253-260.
- (7) 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(3): 254-263.
- (8) EMEA. Lyrica®. Scientific Discussion. [actualizado 7-6-2004; citado 6-4-2006]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/lyrica/lyrica.htm>
- (9) French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*. 2003; 60(10): 1631-1637.
- (10) Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia*. 2004; 45(1): 20-27.
- (11) Beydoun A, Uthman B, Kugler A, Greiner M, Knapp LE, Garofalo EA. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology*. 2005; 64: 475-80.
- (12) Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003; 23(3): 240-249.
- (13) Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(3): 533-540.

- (14) Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 25(2): 151-158.
- (15) 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; 67(5): 771-782.
- (16) Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbhoff DL, Bielski RJ et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62(9): 1022-1030.
- (17) Antidepresivos para el trastorno de ansiedad generalizada (Revisión Cochrane traducida). [actualizado 31-7-2006]. Disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews/es/ab003592.html>
- (18) McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, Morley S, Williams AC. Systematic review of outpatient services for chronic pain control. *Health Technol Assess.* 1997; 1(6).
- (19) Anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. Bandolier. [actualizado 10-5-2006]. Disponible en: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Chronrev/antidc/anticon.html>
- (20) Wiffen P, McQuay HJ FAU, Edwards J, Moore RA FAU. Gabapentin for acute and chronic pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005452. DOI: 10.1002/14651858.CD005452.
- (21) Shingles and postherpetic neuralgia. Prodigy guidance. [actualizado 10-5-2006]. Disponible en: <http://www.prodigy.nhs.uk/ProdigyKnowledge/Guidance/GuidanceView.aspx?GuidanceId=37489&TypeId=4>
- (22) Assessment and management of chronic pain. National Guideline Clearinghouse. [actualizado 10-5-2006]. Disponible en: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=8363&nbr=004684&string=neuralgia
- (23) Neuropathic pain. *British Nacional Formulary.* N°51 (Mach 2006). [actualizado 10-5-2006]. Disponible en: http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/3548.htm?q=%22neuropathic%22#_hit
- (24) Gale C, Oakley-Browne M. Generalised anxiety disorder. *Clin Evid.* 2005;(14): 1253-1269.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Euskadi, Cataluña, Aragón y Navarra.

INFORME PREGABALINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS EN EPILEPSIA PARCIAL

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
Arroyo et al. Epilepsia 2004. 45(1): 20-7 Ref. nº 10 Autores de Pfizer o con conflicto de intereses declarado	<p>↓ Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>Duración 12 semanas.</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Evaluar la eficacia de Pregabalina añadida al tratamiento de base en pacientes con crisis parciales refractarias</p>	<p>· 288 ptes randomizados. Edad media de 37 años. 51% en tto. con 2 FAE y 29% con 3 FAE</p> <p align="center">↓</p> <p>· 287 ptes análisis eficacia :</p> <p>- PLB: 96 - PGB 150mg/d: 99 - PGB 600mg/d: 92</p> <p>· 240 ptes finalizan:</p> <p>- PLB: 83 - PGB 150mg/d: 88 - PGB 600mg/d: 69</p> <p><u>Criterios Inclusión</u></p> <p>Pacientes ≥ 18 años con:</p> <ul style="list-style-type: none"> · crisis parciales (simples, complejas o secundariamente generalizadas) · en tto. con 1 a 3 FAE · fracaso terapéutico tras tto. ≥ 1 FAE a la máxima dosis tolerada · nº crisis en el mes previo al screening ≥ 3 · durante las 8 sem pre-randomización: 	<p>- <u>Fase Basal</u> : 8 sem con su terapia de base (de 1 a 3 FAE)</p> <p>- <u>Fase tratamiento:</u> Terapia basal + randomización a:</p> <p>- PLB TID - PGB 150mg/d TID (titulación hasta dosis completa: 4 días) - PGB 600mg/d TID (titulación hasta dosis completa: 8 días)</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <p>➤ Reducción en la frecuencia de crisis (RRatio: medida del porcentaje de cambio entre nivel basal y final 0= no cambio, -100= eliminación completa de las crisis, -33= indica un 50% de mejoría.)</p> <p><u>Variable eficacia secundaria:</u></p> <p>➤ Respondedores (pacientes que alcanzan ≥ 50% reducción en la frecuencia de crisis epilépticas comparado con el grupo placebo)</p>	<p>(la significación estadística se proporciona frente a placebo)</p> <p>- PLB: 0,9 - PGB 150mg/d : -11,5 p=0,0007 - PGB 600mg/d: -31,4 p≤0,0001</p> <p>- PLB: 6,2% - PGB 150mg/d : 14,1% NS - PGB 600mg/d: 43,5% p≤0,001</p>	<p><u>Seguridad</u></p> <p>Mayor frecuencia de EA en los grupos de PGB (relacionados con la dosis):</p> <p>- PLB: 63,5% - PGB 150mg/d : 75,8% - PGB 600mg/d: 87%</p> <p>Los EA más frecuentes: somnolencia, mareos, astenia, ataxia, diplopía, ganancia de peso, temblor y visión borrosa.</p> <p><u>Abandonos</u></p> <p>- PLB: 13,4% (EA: 6,2%/ Falta Eficacia:5,2 %)</p> <p>- PGB 150mg/d : 11,1% (EA: 10,1%/ Falta Eficacia: 0%)</p> <p>- PGB 600mg/d: 25% (EA: 18,5%/ Falta Eficacia: 1,1%)</p>	<p align="center">4</p> <p>DC: 1 Rand: 1 Pérd: 0 DC Ok: 1 Rand OK: 1</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - presentar ≥ 6 crisis - no libre de crisis ≥ 4 sem <p><u>Criterios Exclusión</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · crisis de ausencia · Síndrome de Lenox-Gastaut · Status epilepticus en el año previo a screening · enfermedades importantes · anomalías en ECG · desordenes psiquiátricos · pctes en tto. Con GBP si no se discontinuaba como mín 1 sem antes. · Clcr < 60 ml/min · ♀ embarazadas o que amamanten. <p>Análisis ITT</p>				<p><i>Los pacientes incluidos en el ensayo presentan una severidad importante (resistentes hasta a 3 fármacos antiepilépticos).</i></p> <p><i>La duración del ensayo es de sólo 3 meses por lo que no aclara el papel de PGB en el tto. a largo plazo.</i></p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

INFORME PREGABALINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS EN EPILEPSIA PARCIAL

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
French et al. Neurology 2003; 60; 1631-7 Ref. nº 9 Financiado por Pfizer	Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo, 12 sem. <u>Objetivo:</u> Estudio dosis- respuesta y tolerabilidad de Pregabalina en el tratamiento de pctes con crisis parciales refractarias	· 586 pctes screening · 455 randomizados. Edad media de 39 años (12-70). El 69,5% en tto. con ≥ 2 FAE. ↓ · 453 pctes análisis eficacia : - PLB: 100 - PGB 50mg/d: 88 - PGB 150mg/d: 86 - PGB 300mg/d: 90 - PGB 600mg/d: 89 ↓ · 378 pctes finalizan: - PLB: 87 - PGB 50mg/d: 78 - PGB 150mg/d: 81 - PGB 300mg/d: 71 - PGB 600mg/d: 61 <u>Criterios Inclusión</u> Pctes ≥ 12 años con: · crisis parciales (simples, complejas o secundariamente generalizadas)	- <u>Fase Basal</u> : 8 sem con su terapia de base (de 1 a 3 FAE) - <u>Fase tratamiento</u> : Terapia basal + randomización a : - PLB BID - PGB 50mg/d BID - PGB 150mg/d BID - PGB 300mg/d BID - PGB 600mg/d BID Se inicia a dosis completa (no titulación).	<u>Variable eficacia primaria:</u> ➤ Reducción en la frecuencia de crisis (RRatio: medida del porcentaje de cambio entre nivel basal y final 0= no cambio, -100= eliminación completa de las crisis, -33= indica un 50% de mejoría.) <u>Variable eficacia secundaria:</u> ➤ Respondedores (pacientes que alcanzan ≥ 50% reducción en la frecuencia de crisis epilépticas comparado con el grupo placebo)	(la significación estadística se proporciona frente a placebo) - PLB: -4 - PGB 50mg/d : -6 NS - PGB 150mg/d: -21 p≤0,0001 - PGB 300mg/d -28 p≤0,0001 - PGB 600mg/d: -37 p≤0,0001 ES para PGB 150mg/d, 300mg/d y 600 mg/d . - PLB: 14% - PGB 50mg/d : 15% - PGB 150mg/d: 31% p≤0,006 - PGB 300mg/d 40% p≤0,001 - PGB 600mg/d: 51% p≤0,001	<u>Seguridad</u> Mayor frecuencia de EA en los grupos de PGB (relacionado con la dosis) - PLB: 74% - PGB 50mg/d: 67% - PGB 150mg/d : 70,9% - PGB 300mg/d: 84,4% - PGB 600mg/d: 88,8% Los EA más frecuentes: mareos, somnolencia, astenia, ataxia, diplopía, ganancia de peso, temblor y visión borrosa, incoordinación y boca seca. <u>Abandonos</u> - PLB: 13% (EA: 5%/ Falta Eficacia: 5%) - PGB 50mg/d: 11,36% (EA: 6,8%/ Falta Eficacia: 1,1%) - PGB 150mg/d : 8,14% (EA: 1,2%/ Falta Eficacia: 1,1%)	4 DC: 1 Rand: 1 Pérd: 0 DC Ok: 1 Rand OK: 1

	<ul style="list-style-type: none"> · en tto. con 1 a 3 FAE · fracaso terapéutico tras tto. ≥ 2 FAE a la máxima dosis tolerada · nº crisis en el mes previo al screening ≥ 3 · Durante las 8 sem pre-randomización: <ul style="list-style-type: none"> - presentar ≥ 6 crisis - no libre de crisis ≥ 4 sem <p><u>Criterios Exclusión</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · crisis de ausencia · Síndrome de Lenox-Gastaut · Status epilepticus en el año previo a screening · enfermedades importantes · anomalías en ECG · Desordenes psiquiátricos · pctes en tto. Con GBP si no se discontinuaba como mín 1 sem antes. · Clcr < 60 ml/min · ♀ embarazadas o que amamanten. <p>Análisis ITT</p>				<p>- PGB 300mg/d: 21,11% (EA: 14,4%/ Falta Eficacia: 2,2%)</p> <p>- PGB 600 mg/d: 31,46% (EA:23,6%/ Falta Eficacia: 4,5%)</p> <p><i>Pacientes incluidos en el ensayo presentan una severidad importante (resistentes hasta a 3 fármacos antiepilépticos).</i></p> <p><i>La duración del ensayo es de sólo 3 meses por lo que no aclara el papel de PGB en el tto. a largo plazo.</i></p>	
--	---	--	--	--	--	--

INFORME PREGABALINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS EN EPILEPSIA PARCIAL

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
<p>Beydoun et al. Neurology 2005; 64: 475-80</p> <p>Ref. nº 11</p> <p>Financiado por Pfizer</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo, 12 sem.</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia y seguridad de dos regímenes posológicos de Pregabalina añadida al tratamiento de base en ptes con crisis parciales refractarias</p>	<p>· 378 ptes screening</p> <p>· 313 ptes randomizados.</p> <p>Edad media de 39 años (17-82). El 69,5% en tto. con ≥ 2 FAE. Incluidos en el análisis de eficacia :</p> <p>- PLB: 98 - PGB 600mg/d BID: 104 - PGB 600mg/d TID: 111</p> <p>· 312 análisis eficacia y seguridad</p> <p align="center">↓</p> <p>· 237 ptes finalizan:</p> <p>- PLB: 81 - PGB BID: 71 - PGB TID: 85</p> <p><u>Criterios Inclusión</u> Ptes ≥ 18 años con: · crisis parciales (simples, complejas o secundariamente generalizadas)</p>	<p>- Fase Basal : 8 sem con su terapia de base (de 1 a 3 FAE)</p> <p>- Fase tratamiento : Terapia basal + randomización a :</p> <p>-PLB TID - PGB 600mg/d BID (titulación hasta dosis completa: 1 sem)</p> <p>- PGB 600mg/d TID (titulación hasta dosis completa: 1 sem)</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <p>➤ Reducción en la frecuencia de crisis (RRatio: medida del porcentaje de cambio entre nivel basal y final 0= no cambio, -100= eliminación completa de las crisis, -33= indica un 50% de mejoría.)</p> <p><u>Variable eficacia secundaria:</u></p> <p>➤ Respondedores (pacientes que alcanzan $\geq 50\%$ reducción en la frecuencia de crisis epilépticas comparado con el grupo placebo)</p>	<p>(la significación estadística se proporciona frente a placebo)</p> <p>- PLB: 0,6 - PGB 600mg/d BID : -28,4 $p \leq 0,0001$ - PGB 600mg/d TID: -36,1 $p \leq 0,0001$</p> <p>- PLB: 9% - PGB 600mg/d BID: 43% $p \leq 0,001$ - PGB 600mg/d TID: 49 % $p \leq 0,001$</p>	<p><u>Seguridad</u></p> <p>Mayor frecuencia de EA en los grupos de PGB (relacionados con la dosis):</p> <p>Los EA más frecuentes: mareos, somnolencia, astenia, ataxia, diplopía, ganancia de peso, temblor y pensamientos anómalos.</p> <p><u>Abandonos</u></p> <p>-PLB: 17,3% (EA: 7%) - PGB 600mg/d BID: 30,7% (EA: 26%) - PGB 600mg/d TID: 23,4% (EA: 19%)</p> <p><i>Pacientes incluidos en el ensayo presentan una severidad importante (resistentes hasta a 3 fármacos antiepilépticos).</i></p> <p><i>La duración del ensayo es de sólo 3 meses por lo que</i></p>	<p align="center">3</p> <p>DC: 1 Rand: 1 Pérd: 0 DC Ok: 1 Rand OK: 0</p>

	↓	<ul style="list-style-type: none"> · ECG reciente (dentro 2 años previos) · en tto. con 1 a 3 FAE · fracaso terapéutico tras tto. \geq 2 FAE a la máxima dosis tolerada · nº crisis en el mes previo al screening \geq 3 · durante las 8 sem pre-randomización: <ul style="list-style-type: none"> - presentar \geq 6 crisis - no libre de crisis \geq 4 sem <p><u>Criterios Exclusión</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · crisis de ausencia · Síndrome de Lenox-Gastaut · Status epilepticus en el año previo a screening · enfermedades importantes · anomalías en ECG · desordenes psiquiátricos · pctes en tto. con GBP · Clcr $<$ 60 ml/min · abuso de alcohol o drogas · ♀ embarazadas o que amamanten. · medicamentos prohibidos: felbamanto y vigabatrina <p>Análisis ITT</p>				<p><i>no aclara el papel de PGB en el tto. a largo plazo.</i></p>	
--	---	--	--	--	--	---	--

INFORME PREGABALINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS EN NEUROPATÍA POST-HERPÉTICA

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
<p>Sabatowski R. et al. Pain 109 (2004): 26-35</p> <p>Ref. nº 3</p> <p>Financiado por Pfizer</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo, 8 sem.</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Evaluar la eficacia y seguridad de Pregabalina en pacientes con dolor neuropático post-herpético.</p>	<p>· 307 ptes screening</p> <p>· 238 ptes randomizados. Edad media 71 años. Incluidos en el análisis de eficacia y seguridad:</p> <p>- PLB: 81 - PGB 150mg/d: 81 - PGB 300mg/d: 76</p> <p>↓</p> <p>· 192 finalizan tto.</p> <p>- PLB: 61 - PGB 150mg/d: 71 - PGB 300mg/d: 60</p> <p><u>Criterios Inclusión</u></p> <p>Pctes ≥ 18 años con:</p> <p>· dolor por > 6 meses tras curación de herpes zóster</p> <p>· media de puntuación del dolor:</p> <p>- NRS ≥ 4 puntos - VAS ≥ 40 mm</p>	<p>-Randomización a :</p> <p>- PLB TID - PGB 150mg/d TID - PGB 300mg/d TID</p> <p>- Ttos previos que se permiten continuar:</p> <p>· paracetamol (máx. 3g/d) · AINEs · analgésicos opioides y no opioides · ADP</p> <p>- Ttos. concomitantes prohibidos:</p> <p>· BDZ · Anticonvulsivantes · inicio de nuevos analgésicos.</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <p>➢ Puntuación media de la escala numérica de dolor (NRS: 0 “no dolor” y 10 “máximo dolor imaginable”)</p> <p>➢ Respondedores (porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción del dolor (medido con NRS) ≥ al 50%)</p> <p><u>Variable de eficacia secundaria</u></p> <p>➢ Puntuación media de la interferencia del sueño (escala de gradación</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <p>Valor basal / final / diferencia del valor final respecto a PLB y significación estadística frente PLB:</p> <p>- PLB: 6,6 / 6,33 - PGB 150mg/d: 6,9 / 5,14 / -1,20 p=0,0002 - PGB 300mg/d: 7,0 / 4,76 / -1,57 p=0,0001</p> <p>- PLB: 10% - PGB 150mg/d: 26% p=0,006 - PGB 300mg/d: 28% p=0,003</p> <p><u>Variable de eficacia secundaria</u></p> <p>- PLB: 4.24 - PGB 150mg/d: 3,13 p=0,0003 - PGB 300mg/d: 2,81 p=0,0001</p>	<p>En el resto de variables de eficacia secundaria:</p> <p>· Diferencia ES de ambas dosis de PGB frente a PLB en la VAS (SF-MPQ) y en el apartado de salud mental de SF-36.</p> <p>· Diferencia ES sólo para PGB 300mg/d frente a PLB en la escala de depresión y en PGIC/CGIC (en el % de mejora imp o muy imp)</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Mayor % de EA en los grupos de PGB y en relación con las dosis. EA más frecuentes : mareos, somnolencia y edema periférico.</p> <p><u>Abandonos</u></p> <p>- PLB: 24,7%</p>	<p>5</p> <p>DC: 1 Rand: 1 Pérd: 1 DC Ok: 1 Rand OK: 1</p>

		<p>(resultado de 4 mediciones como mínimo durante período basal).</p> <p><u>Criterios Exclusión</u></p> <p>Pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> · enfermedades importantes · Clcr \leq 30 ml/min · resistentes a tto. con GBP a dosis \geq 1200 mg/d · NPH tratada previamente con neurocirugía o neurólisis · enfermedades dermatológicas importantes · dolor severo no asociado a NPH <p>Análisis ITT/ PP</p>		<p>numérica: 0= el dolor no interfiere en el sueño, 10= el dolor impide por completo el sueño)</p>		<p>(EA: 9,9%/ Falta Eficacia: 8,6%)</p> <p>- PGB 150mg/d: 12,3%</p> <p>(EA: 11,1%/ Falta Eficacia: 0%)</p> <p>- PGB 300mg/d: 21,1%</p> <p>(EA: 15,8%/ Falta Eficacia: 1,3%)</p> <p><i>La duración del ensayo es de sólo 8 semanas por lo que no aclara el papel de PGB en el tto. a largo plazo.</i></p> <p><i>Se excluyen ptes refractarios a GBP.</i></p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

INFORME PREGABALINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS EN NEUROPATÍA POST-HERPÉTICA

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
Dworkin et al. Neurology 2003; 60: 1274-83 Ref. nº 2 Financiado por Pfizer	Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo, 8 sem. <u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia analgésica de Pregabalina en ptes con dolor neuropático post-herpético.	· 245 ptes screening · 173 ptes randomizados. Edad media 71 años (82% ≥ 65 años). Incluidos en el análisis de eficacia y seguridad: - PLB: 84 - PGB: 89 ↓ · 132 finalizan tto. - PLB: 74 - PGB: 58 <u>Criterios Inclusión</u> Ptes ≥ 18 años con: · dolor por ≥ 3 meses tras curación de herpes zóster . · media de puntuación del dolor: - NRS ≥: 4 puntos - VAS ≥ 40 mm (resultado de como mínimo 4 mediciones durante	-Randomización a : - PLB TID - PGB: dosis según función renal: · Clcr >30 ≤ 60 ml/min: 300mg/d TID (titulación hasta dosis completa 3 días) · Clcr > 60ml/min: 600mg/d TID (titulación hasta dosis completa 1 sem) - Ttos previos que se permiten continuar: · paracetamol (máx. 4g/d) · AINEs · aspirina · analgésicos opioides y no opioides	<u>Variable eficacia primaria:</u> ➤ Puntuación media de la escala numérica de dolor (NRS: 0 “no dolor” y 10 “máximo dolor imaginable”) ➤ Respondedores (porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción del dolor (medido con NRS) ≥ al 50%) <u>Variable de eficacia secundaria</u> ➤ Puntuación media de la interferencia del sueño (escala de gradación numérica: 0= el dolor no interfiere	<u>Variable eficacia primaria:</u> Valor basal / final / diferencia del valor final respecto a PLB y significación estadística frente PLB: - PLB: 6,4 / 5,29 - PGB : 6,3 / 3,6 / -1,69 p=0,0001 - PLB: 20% - PGB : 50% ES (valor de p no especificado) <u>Variable de eficacia secundaria</u> - PLB: 3,51 - PGB: 1,93 p=0,0001	En el resto de variables de eficacia secundaria: Diferencias ES de PGB frente a placebo en todos los parámetros del SF-MPQ, PGIC/CGIC y en los parámetros de dolor corporal y percepción general de salud del SF-36 <u>Seguridad</u> Mayor % de EA en los grupos de PGB (87%) que en PLB (63%) y en relación con las dosis. EA más frecuentes : mareos, somnolencia y edema periférico. <u>Abandonos</u> - PLB: 11,9% (EA: 4,8%/ Falta Eficacia: 7,1%)	5 DC: 1 Rand: 1 Pérd: 1 DC Ok: 1 Rand OK: 1

		<p>período basal).</p> <p><u>Criterios Exclusión</u></p> <p>Pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> · patologías graves · Clcr \leq 30 ml/min · resistentes a tto. Con GBP a dosis \geq 1200 mg/d · NPH tratada previamente con neurocirujía o neurectomía · enfermedades dermatológicas importantes · dolor severo no asociado a NPH · leucopenia, neutropenia o trombocitopenia. <p>Análisis ITT</p>	<ul style="list-style-type: none"> · ADP - Ttos. concomitantes prohibidos: · BDZ · Anticonvulsivantes · relajantes musculares · inicio de nuevos analgésicos. · fármacos tto. tópico del dolor por HZ. 	<p>en el sueño, 10= el dolor impide por completo el sueño)</p>		<p>- PGB: 34,8% (EA: 31,5%/ Falta Eficacia: 0%)</p> <p><i>La duración del ensayo es de sólo 8 semanas por lo que no aclara el papel de PGB en el tto. a largo plazo.</i></p> <p><i>Se excluyen los ptes refractarios a GBP.</i></p>	
--	--	---	---	--	--	---	--

INFORME PREGABALINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS EN NEUROPATÍA PERIFÉRICA DIABÉTICA

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
<p>Rosentock J. et al. Pain 110 (2004): 628-38</p> <p>Ref. nº 5</p> <p>Financiado por Pfizer</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo, 8 sem.</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Evaluar la eficacia y seguridad de un régimen de Pregabalina en ptes con neuropatía diabética.</p>	<p>· 225 ptes screening</p> <p>· 146 ptes randomizados. Edad media 60 años (64% ≤ 64 años). Un 87% de ellos con DM2. Incluidos en el análisis de eficacia y seguridad:</p> <p>- PLB: 70 - PGB: 76</p> <p>· 127 finalizan tto.</p> <p>- PLB: 62 - PGB: 65</p> <p><u>Criterios Inclusión</u></p> <p>Ptes ≥ 18 años con:</p> <p>· DM tipo 1 ó 2.</p> <p>· Dolor de localización simétrica y distal en extremidades inferiores debido a neuropatía diabética sensorimotora durante 1-5 años.</p>	<p>-Randomización a :</p> <p>- PLB TID - PGB 300mg/d TID (sin titulación de dosis)</p> <p>- Ttos previos que se permiten continuar:</p> <p>· paracetamol (máx. 4g/d) · aspirina · ISRS</p> <p>- Ttos. concomitantes prohibidos:</p> <p>· BDZ · Anticonvulsivantes · relajantes musculares · analgésicos de acción central · ADP tricíclicos</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <p>➤ Puntuación media de la escala numérica de dolor (NRS: 0 “no dolor” y 10 “máximo dolor imaginable”)</p> <p>➤ Respondedores (porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción del dolor (medido con NRS) ≥ al 50%)</p> <p><u>Variable de eficacia secundaria</u></p> <p>➤ Puntuación media de la interferencia del sueño (escala de gradación numérica: 0= el dolor no</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <p>Valor basal / final / diferencia del valor final respecto a PLB y significación estadística frente PLB:</p> <p>- PLB: 6,1 / 5,3 - PGB : 6,5 / 4,0 / -1,47 p=0,0001</p> <p>- PLB: 14,5% - PGB : 40% p=0,001</p> <p><u>Variable de eficacia secundaria</u></p> <p>- PLB: 4,32 - PGB: 2,78 p=0,0001</p>	<p>En el resto de variables de eficacia secundaria: Diferencias ES de PGB frente a placebo en todos los parámetros del SF-MPQ, PGIC/CGIC, en el parámetro de dolor corporal del SF-36 y dentro del POMS en los parámetros de tensión/ansiedad y alteración total del ánimo.</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Mayor % de EA en los grupos de PGB (62%) que en PLB (29%). EA más frecuentes : mareos, somnolencia y edema periférico.</p> <p><u>Abandonos</u></p> <p>- PLB: 11,4% (EA: 2,9%/ Falta Eficacia:</p>	<p>5</p> <p>DC: 1 Rand: 1 Pérd: 1 DC Ok: 1 Rand OK: 1</p>

		<ul style="list-style-type: none"> · Media de puntuación del dolor: <ul style="list-style-type: none"> - NRS \geq 4 puntos - VAS \geq 40 mm (resultado de como mínimo 4 mediciones durante período basal). · Placa tórax normal en los 2 años previos. <p><u>Criterios Exclusión</u></p> <p>Pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> · patologías graves · HbA1c > 11% · Clcr \leq 60 ml/min · resistentes a tto. Con GBP a dosis \geq 1200 mg/d · enfermedades dermatológicas importantes · alteraciones neurológicas no debidas a diabetes · leucopenia, neutropenia o trombocitopenia. · pctes con amputaciones \neq a dedos. <p>Análisis ITT</p>		<p>interfiere en el sueño, 10= el dolor impide por completo el sueño)</p>		<p>4,3%)</p> <p>- PGB: 14,5%</p> <p>(EA: 10,5%/ Falta Eficacia: 2,6%)</p> <p><i>La duración del ensayo es de sólo 8 semanas por lo que no aclara el papel de PGB en el tto. a largo plazo.</i></p> <p><i>Se excluyen los pctes refractarios a GBP.</i></p>	
--	--	---	--	---	--	--	--

INFORME PREGABALINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS EN NEUROPATÍA PERIFÉRICA DIABÉTICA

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
<p>Lesser H. et al. Neurology 2004; 63: 2104-10</p> <p>Ref. nº 4</p> <p>Financiado por Pfizer</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>Duración 5 sem.</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Evaluar la eficacia de Pregabalina en ptes con neuropatía diabética.</p>	<p>· 578 ptes screening</p> <p>· 338 ptes randomizados:</p> <p>337 ptes incluidos en el análisis de eficacia y seguridad: Edad media 61 años (91% DM 2):</p> <p>- PLB: 97</p> <p>- PGB 75mg/d: 77</p> <p>- PGB 300mg/d: 81</p> <p>- PGB 600mg/d: 82</p> <p>↓</p> <p>· 302 finalizan tto.</p> <p>- PLB: 89</p> <p>- PGB 75mg/d: 67</p> <p>- PGB 300mg/d: 76</p> <p>- PGB 600mg/d: 70</p> <p><u>Criterios Inclusión</u></p> <p>Pctes ≥ 18 años con:</p> <p>· DM tipo 1 ó 2 con</p>	<p>-Randomización a :</p> <p>- PLB TID</p> <p>- PGB 75mg/d TID</p> <p>- PGB 300mg/d TID</p> <p>- PGB 600mg/d TID</p> <p>(titulación hasta dosis completa: 1 sem.)</p> <p>- Ttos previos que se permiten continuar:</p> <p>· paracetamol (máx. 3g/d)</p> <p>· ISRS</p> <p>El resto de ttos. estaban prohibidos.</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <p>➤ Puntuación media de la escala numérica de dolor (NRS: 0 “no dolor” y 10 “máximo dolor imaginable”)</p> <p>➤ Respondedores (porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción del dolor (medido con NRS) ≥ al 50%)</p> <p><u>Variable de eficacia secundaria</u></p> <p>➤ Puntuación media de la interferencia del sueño (escala de gradación numérica: 0= el dolor no interfiere en el sueño,</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <p>Valor basal / final / diferencia del valor final respecto a PLB y significación estadística frente PLB:</p> <p>- PLB: 6,6 / 5,06</p> <p>- PGB 75mg/d: 6,7 / 4,91 / -0,15 NS</p> <p>- PGB 300mg/d: 6,2 / 3,8 / -1,26 p=0,0001</p> <p>- PGB 600mg/d: 6,2 / 3,6 / -1,45 p=0,0001</p> <p>- PLB: 18%</p> <p>- PGB 75mg/d: NE% NS</p> <p>- PGB 300mg/d: 46% ES</p> <p>- PGB 600mg/d: 48% ES</p> <p>valores de p no especificados</p> <p><u>Variable de eficacia secundaria</u></p> <p>Diferencia estadísticamente significativa (p=0,0001) a partir de la 1ª semana para las dosis de PGB 300mg y 600mg/d</p>	<p>En el resto de variables de eficacia secundaria:</p> <p>· Diferencias ES de PGB 300mg y 600mg/d frente a placebo en todos los parámetros del SF-MPQ, PGIC/CGIC, en los parámetros de dolor corporal y función social del SF-36.</p> <p>· PGB 75mg y 300mg/d ES en el parámetro de vitalidad del SF-36</p> <p>· PGB 300mg/D ES en el parámetro de tensión/ansiedad del POMS.</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Mayor % de EA en los grupos de PGB 300mg y 600mg que en PLB y en relación con las dosis.</p>	<p align="center">4</p> <p>DC: 1</p> <p>Rand: 1</p> <p>Pérd: 0</p> <p>DC Ok: 1</p> <p>Rand OK: 1</p>

	<p>adecuado control glucémico.</p> <ul style="list-style-type: none"> · dolor de localización simétrica y distal en extremidades inferiores debido a neuropatía diabética sensorimotora durante 1-5 años. · media de puntuación del dolor: <ul style="list-style-type: none"> - NRS \geq 4 puntos - VAS \geq 40 mm <p>(resultado de como mínimo 4 mediciones durante período basal).</p> <p><u>Criterios Exclusión</u></p> <p>Pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> · patologías imp. o inestables a nivel: hepático, respiratorio, hematológico, cardiovascular y a nivel vascular periférico. · HbA1c $>$11% · Clcr \leq 60 ml/min · resistentes a tto. con GBP a dosis \geq 1200 mg/d <p>Análisis ITT</p>		<p>10= el dolor impide por completo el sueño)</p>		<p>EA más frecuentes : mareos, somnolencia y edema periférico.</p> <p><u>Abandonos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLB: 8,2% (EA: 3,1%) - PGB 75mg/d: 13% (EA: 2,6%) - PGB 300mg/d: 6,2% (EA: 3,7%) - PGB 600mg/d: 14,6% (EA: 12,2%) <p><i>La duración del ensayo es de sólo 5 semanas por lo que no aclara el papel de PGB en el tto. a largo plazo.</i></p> <p><i>Se excluyen los pctes refractarios a GBP</i></p>	
--	---	--	---	--	---	--

INFORME PREGABALINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS EN NEUROPATÍA PERIFÉRICA DIABÉTICA

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
Ritcher R. et al. The Journal of pain. 2005. 6(4): 253-60 Ref. nº 6 Financiado por Pfizer	Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo. Duración 6 sem. <u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia de un régimen de Pregabalina en ptes con neuropatía diabética.	· 396 ptes screening ↓ · 246 ptes randomizados. Edad media 60 años (64% ≤ 64 años). Incluidos en el análisis de eficacia y seguridad: - PLB: 85 - PGB 150mg/d: 79 - PGB 600 mg/d: 82 · 219 finalizan tto. - PLB: 72 - PGB 150mg/d: 75 - PGB 600 mg/d: 72 <u>Criterios Inclusión</u> Ptes ≥ 18 años con: · DM 1 ó 2. · dolor de localización simétrica y distal en extremidades inferiores debido a	-Randomización a : - PLB TID - PGB 150mg/d TID (titulación hasta dosis completa 2 sem, inicio a 25mg/d) - PGB 600 mg/d TID (titulación hasta dosis completa 2 sem, inicio 100mg/d) - Ttos previos que se permiten continuar: · paracetamol (máx. 3g/d) · aspirina (profilaxis IAM, AIT) · ISRS - Ttos. concomitantes prohibidos: · BDZ · anticonvulsivantes · relajantes musculares · analgésicos de acción central	<u>Variable eficacia primaria:</u> ➤ Puntuación media de la escala numérica de dolor (NRS: 0 “no dolor” y 10 “máximo dolor imaginable”) ➤ Respondedores (porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción del dolor (medido con NRS) ≥ al 50%) <u>Variable de eficacia secundaria</u> ➤ Puntuación media de la interferencia del sueño (escala de gradación	<u>Variable eficacia primaria:</u> Valor basal / final / diferencia del valor final respecto a PLB y significación estadística frente PLB: - PLB: 6,9 / 5,8 - PGB 150mg/d: 6,5 / 4,9 / -0,44 NS - PGB 600mg/d: 6,7/ 4,3 / -1,26 p=0,0002 Diferencia estadísticamente significativa para PGB 600mg/d frente a PLB: 39% vs 15% (p=0,002) <u>Variable de eficacia secundaria</u> Diferencia estadísticamente significativa (p=0,0004) para PGB 600mg/d frente a PLB.	En el resto de variables de eficacia secundaria: Diferencias ES de PGB 600mg/d frente a placebo en todos los parámetros del SF-MPQ, PGIC/CGIC. En el parámetro de dolor corporal del SF-36 ambas dosis de PGB fueron ES frente a PLB. <u>Seguridad</u> Los EA más frecuentes en los grupos de PGB (en relación con la dosis) : mareos, somnolencia y edema periférico. <u>Abandonos</u> - PLB: 15,3% (EA: 4,7% / Falta Eficacia: 1,2%) - PGB 150mg/d: 5,1%	5 DC: 1 Rand: 1 Pérd: 1 DC Ok: 1 Rand OK: 1

		<p>neuropatía diabética sensorimotora durante 1-5 años.</p> <ul style="list-style-type: none"> · media de puntuación del dolor: <ul style="list-style-type: none"> - NRS \geq 4 puntos - VAS \geq 40 mm <p>(resultado de como mínimo 4 mediciones durante período basal).</p> <ul style="list-style-type: none"> · placa tórax normal en los 2 años previos. <p><u>Criterios Exclusión</u></p> <p>Pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> · patologías médicas importantes. · desórdenes neurológicos no relacionados con neuropatía diabética. <p>Análisis ITT</p>	<ul style="list-style-type: none"> · ADP tricíclicos · AINEs · antiarrítmicos · capsaicina · dextrometorfano 	<p>numérica: 0= el dolor no interfiere en el sueño, 10= el dolor impide por completo el sueño)</p>		<p>(EA: 2,5% / Falta Eficacia: 0%)</p> <p>- PGB 600mg/d: 12,2%</p> <p>(EA: 8,5% / Falta Eficacia: 1,2%)</p> <p><i>La duración del ensayo es de sólo 6 semanas por lo que no aclara el papel de PGB en el tto. a largo plazo.</i></p> <p><i>No se excluye a ptes refractarios a GBP, pero tampoco informa sobre ellos.</i></p>	
--	--	--	---	--	--	---	--

INFORME PREGABALINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS EN DOLOR NEUROPÁTICO (NPH/ NPD)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
<p>Freyenhagen R. et al. Pain 115 (2005) 254-63.</p> <p>Ref. nº 7</p> <p>Financiado por Pfizer</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>Duración 12 sem.</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de diferentes regímenes de Pregabalina en ptes con dolor neuropático.</p>	<p>· 503 ptes screening</p> <p align="center">↓</p> <p>· 338 ptes randomizados, incluidos en el análisis de eficacia y seguridad. Edad media 62 años (28-87):</p> <p>- PLB: 65</p> <p>- PGB dosis flexible: 141</p> <p>- PGB dosis fija: 132</p> <p align="center">↓</p> <p>· 209 finalizan tto.</p> <p>- PLB: 35</p> <p>- PGB dosis fija: 82</p> <p>- PGB dosis flexible: 92</p> <p><u>Criterios Inclusión</u></p> <p>Pctes ≥ 18 años con:</p> <p>- NPD:</p> <p>· DM 1 ó 2 .</p> <p>· dolor de localización simétrica y distal en extremidades inferiores debido a neuropatía diabética sensorimotora durante ≥ 6 meses</p> <p>- NPH:</p>	<p>-Randomización 1:2:2 a :</p> <p>- PLB BID</p> <p>- PGB dosis flexible: 150mg-600mg/d BID (titulación de dosis semanal, con aumentos o disminuciones en intervalos de 150mg)</p> <p>- PGB dosis fija: 600mg/d BID (titulación hasta dosis completa: 1 sem.)</p> <p>- Ttos previos que se permiten continuar:</p> <p>· paracetamol</p> <p>· ISRS</p> <p>· BDZ (insomnio)</p> <p>· aspirina (profilaxis IAM, ictus)</p> <p>- Ttos. prohibidos:</p> <p>· BDZ</p> <p>· Anticonvulsivantes</p> <p>· relajantes musculares</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <p>➤ Puntuación media de la escala numérica de dolor (NRS: 0 “no dolor” y 10 “máximo dolor imaginable”)</p> <p>➤ Respondedores (porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción del dolor (medido con NRS) ≥ al 50%)</p> <p><u>Variable de eficacia secundaria</u></p> <p>➤ Puntuación media de la interferencia del</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <p>Valores NE (sólo en forma de gráfico):</p> <p>- PGB dosis flexible: Valor de p al final del tto: p<0,01</p> <p>- PGB dosis fija: Valor de p al final del tto: p<0,001</p> <p>Significación estadística frente PLB, NNT:</p> <p>- PLB: 24,2%</p> <p>- PGB dosis flexible: 48,2% p<0,001</p> <p>NNT: 4,2 (IC: 2,7-9,5)</p> <p>- PGB dosis fija: 52,3% p<0,001</p> <p>NNT: 3,6 (IC: 2,4-6,9)</p> <p><u>Variable de eficacia secundaria</u></p> <p>Valores NE (sólo en forma de gráfico). Diferencia estadísticamente significativa (p=<0,001) para ambos regímenes de PGB frente a PLB.</p>	<p>En el resto de variables de eficacia secundaria:</p> <p>· Diferencias ES de PGB frente a placebo enPGIC y en MOS-sleep scale..</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Mayor % de EA en los grupos de PGB y dentro de estos especialmente en el régimen de dosis fija :</p> <p>EA más frecuentes : mareos, nauseas, vértigo, somnolencia , edema periférico y ganancia de peso.</p> <p><u>Abandonos</u></p> <p>- PLB: 46,2% (EA: 7,7%/Falta Eficacia: 29,2%)</p> <p>- PGB dosis flexible: 34,8%(EA:17%/Falta Eficacia: 8,5%)</p> <p>- PGB dosis fija: 37,9%</p>	<p align="center">4</p> <p>DC: 1</p> <p>Rand: 1</p> <p>Pérd: 1</p> <p>DC Ok: 1</p> <p>Rand OK: 0</p>

	<ul style="list-style-type: none"> · dolor \geq 3 meses tras curación del rash cutáneo post HZ. - Media de puntuación del dolor: VAS \geq 40 mm (resultado de como mínimo 4 mediciones durante período basal). <p><u>Criterios Exclusión</u></p> <p>Pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Patologías médicas o psiquiátricas imp. en los 2 años previos. · Clcr \leq 60 ml/min · ECG alterado · Enfermedades hematológicas · Abuso de alcohol o drogas en los 2 años previos. · Necesidad de cirugía durante el EC. · Alteraciones neurológicas · Dolor severo no relacionado con NPD o NPH. · Hipotiroidismo · Amputaciones \neq a dedos. · Hepatitis B o C. · Sometidos a neurocirugía o neurolisis. <p>Análisis ITT</p>	<ul style="list-style-type: none"> · anestésicos locales · ADP no ISRS · opioides · AINEs · capsaicina · dextrometorfano · memantina · retinotoxinas 	<p>sueño (escala de gradación numérica: 0= el dolor no interfiere en el sueño, 10= el dolor impide por completo el sueño)</p>		<p>(EA: 25%/Falta Eficacia: 8,3%)</p> <p><i>La duración del ensayo es de sólo 12 semanas por lo que no aclara el papel de PGB en el tto. a largo plazo.</i></p> <p><i>No se excluye a pctes refractarios a GBP, pero tampoco informa sobre ellos.</i></p>	
--	--	--	---	--	---	--

INFORME PREGABALINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS EN TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
<p>Feltner et al. J Clin Psychopharm acol 2003 ; 23: 240-49.</p> <p>Ref. nº 12</p> <p>Financiado por Pfizer</p>	<p>Ensayo de FASE II</p> <p>Randomizado doble ciego, controlado frente a placebo, con comparador activo.</p> <p>Duración 4 semanas.</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Evaluar la eficacia y seguridad de Pregabalina frente a placebo, en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG).</p>	<p>· 271 pctes randomizados:</p> <p>- PLB: 67</p> <p>- PGB 150 mg/d TID: 70</p> <p>- PGB 600 mg/d TID: 66</p> <p>- LRZ 6 mg/d TID: 68</p> <p align="center">↓</p> <p>· 183 finalizan tto.</p> <p>- PLB: 48</p> <p>- PGB 150 mg/d: 53</p> <p>- PGB 600 mg/d: 46</p> <p>- LRZ 6 mg/d TID: 36</p> <p><u>Criterios Inclusión</u></p> <p>· Pctes ≥ 18 años con TAG y puntuación en la escalas de:</p> <p>· Covi Anxiety scale ≥ 9</p> <p>· Raskin Depression scale ≤ 7</p> <p>· HAM-A ≥ 20.</p> <p><u>Criterios Exclusión</u></p> <p>Pacientes con</p>	<p>-Fase de tratamiento (4 sem):</p> <p>- PLB</p> <p>- PGB 150 mg/d TID</p> <p>- PGB 600 mg/d TID</p> <p>- LRZ 6 mg/d TID</p> <p><i>En todos los casos la titulación hasta dosis completa se realizó durante los 6 primeros días.</i></p> <p>- Fase de retirada del tratamiento (1 sem).</p> <p>- Ttos. concomitantes prohibidos:</p> <p>Psicótopos excepto Zolpidem 5 mg.</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <p>➢ Puntuación media de la escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A)</p> <p><u>Variable de eficacia secundaria</u></p> <p>➢ Respondedores: porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción en la escala HAM-A ≥ al 50%.</p> <p>➢ Respondedores según la escala CGI-I : porcentaje de pacientes que alcanzan mejora importante o muy importante.</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <p>Diferencia del valor final respecto al basal (IC 95%) y comparación frente PLB:</p> <p>- PGB 150 mg/d: -1,62 (-3,90, 0,67) NS</p> <p>- PGB 600 mg/d: -3,90 (-6,26 , -1,54) p=0,0013</p> <p>- LRZ: -2,35 (-4,67 , -0,02) p=0,0483</p> <p><u>Variable de eficacia secundaria</u></p> <p>- PLB: 43,9%</p> <p>- PGB 150 mg/d: 52,2% NS</p> <p>- PGB 600 mg/d: 59% NS</p> <p>- LRZ: 54,7% NS</p> <p>- PLB: 42,4%</p> <p>- PGB 150 mg/d: 47,8% NS</p> <p>- PGB 600 mg/d: 49,2% NS</p> <p>- LRZ: 56,3% NS</p>	<p><u>Seguridad</u></p> <p>· Los EA más frecuentes en los grupos de PGB 150mg/d, 600 mg/d y LRZ fueron respectivamente : somnolencia (28,6%, 50%, 60,3%), y mareos (10%, 28,8%, 19,1%).</p> <p>· En el análisis PWC durante la semana de retirada de medicación los tres ttos. mostraron diferencias pequeñas frente a PLB que fueron ES pero sin importancia clínica.</p> <p>Análisis secundarios de comparación por pares no encontraron diferencias ES entre LRZ y PGB (ni a dosis de 50mg ni 600mg/d), ni entre las dos dosis de PGB entre sí.</p>	<p align="center">4</p> <p>DC: 1</p> <p>Rand: 1</p> <p>Pérd: 1</p> <p>DC Ok: 1</p> <p>Rand OK: 0</p>

		<p>patologías del Axis I (DSM-IV) diferentes a TAG excepto:</p> <ul style="list-style-type: none"> · distimia · desórdenes de somatización · fobia simple y social · historia de depresión mayor <p>También se excluyeron:</p> <ul style="list-style-type: none"> · alteraciones de personalidad severas · abuso o dependencia de alcohol o drogas · ptes con riesgo de suicidio <p>Análisis ITT</p>		<p>➤ Puntuación media de la escala de Depresión de Hamilton (HAM-D)</p>	<p>Reducción significativa sólo para PGB 600mg/D: reducción de 6,2 puntos vs 4,2 enPLB (p=0,012)</p>	<p><u>Abandonos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLB: 28,4% (EA: 6%/ Falta Eficacia: 4,5%) - PGB 150mg/d: 24,3% (EA: 7,1%/ Falta Eficacia: 0%) - PGB 600mg/d: 30,3% (EA: 19,7%/ Falta Eficacia: 0%) - LRZ: 47,1% (EA: 35,3%/ Falta Eficacia: 1,5%) <p><i>La duración del ensayo es de sólo 4 semanas por lo que no aclara el papel de PGB en el tto. a largo plazo.</i></p> <p><i>Este estudio utiliza una dosis elevada de lorazepam, lo cual explica que la tolerabilidad sea peor y los abandonos mayores.</i></p>	
--	--	---	--	---	---	---	--

INFORME PREGABALINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS EN TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
<p>Pande et al. Am J Psychiatry 2003 ; 160: 533-40. Ref. nº 13 El autor principal pertenece a Pfizer</p>	<p>Randomizado doble ciego, controlado frente a placebo, con comparador activo. Duración 4 semanas. <u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia y seguridad de Pregabalina frente a placebo en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG).</p>	<p>· 277 pacientes randomizados. · 276 en el análisis ITT - PLB: 69 - PGB 150 mg/d TID: 69 - PGB 600 mg/d TID: 70 - LRZ 6 mg/d TID: 68 ↓ → 262 en el análisis de eficacia (14 pctes perdidos).</p> <p><u>Criterios Inclusión</u> Pctes ≥ 18 años con TAG y puntuación en la escalas de: · Covi Anxiety scale ≥ 9 · Raskin Depression scale ≤ 7 · HAM-A ≥ 20.</p> <p><u>Criterios Exclusión</u> Pacientes con patologías del Axis I (DSM-IV) diferentes a TAG excepto:</p>	<p>-Fase de tratamiento (4 semanas): - PLB - PGB 150 mg/d TID - PGB 600 mg/d TID - LRZ 6 mg/d TID <i>En todos los casos la titulación hasta dosis completa se realizó durante los 6 primeros días.</i> - Fase de retirada del tratamiento (1 sem). - Ttos. concomitantes prohibidos: Psicótrpos excepto Zolpidem 5 mg.</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u> ➤ Puntuación media de la escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A)</p> <p><u>Variable de eficacia secundaria</u> ➤ Respondedores :porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción en la escala HAM-A ≥ al 50%. ➤ Respondedores según la escala CGI-I :</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u> Diferencia del valor final respecto al basal y comparación frente PLB - PGB 150 mg/d: -2,18 p=0,03 - PGB 600 mg/d: -3,10 p=0,003 - LRZ: -4,52 p=0,0001 <i>La dosis de PGB 600mg y LRZ redujeron de forma ES la puntuación HAM-A desde la 1ª semana y de forma mantenida hasta la semana 4, pero el estudio no estaba diseñado para mostrar diferencias en la velocidad de inicio del efecto.</i></p> <p><u>Variable de eficacia secundaria</u> - PLB: 27% - PGB 150 mg/d: 27%, valor p: NS - PGB 600 mg/d: 46% p< 0,05 - LRZ: 61% p< 0,05 - PLB: 28% - PGB 150 mg/d: porcentaje NE, valor p : NS - PGB 600 mg/d: 47% p< 0,05 - LRZ: 57% p< 0,05</p>	<p>Análisis secundarios de comparación por pares, no encontraron diferencias ES entre LRZ y PGB 600mg/d, ni entre las dos dosis de PGB entre sí. <u>Seguridad</u> · Los EA más frecuentes en los grupos de PGB 150mg/d, 600 mg/d y LRZ fueron respectivamente : mareos (23,2%, 38,6%, 13,2%) y somnolencia (14,5%, 35,7%, 54,4%), La ganancia de peso en el grupo de PGB 600 mg/d fue de una media de 2,2 kg, ES respecto a grupo placebo (0,6 kg) p<0,001 · En el análisis PWC durante la semana de retirada de medicación, los tres ttos. mostraron diferencias pequeñas frente a PLB que fueron ES sólo para LRZ pero sin importancia clínica. <u>Abandonos</u> - PLB: 27,5%</p>	<p align="center">3</p> <p>DC: 1 Rand: 1 Pérd: 1 DC Ok: 0 Rand OK: 0</p>

		<ul style="list-style-type: none"> · distimia · desórdenes de somatización · fobia simple y social · historia de depresión mayor · pctes con riesgo de suicidio <p>Análisis ITT</p>		<p>porcentaje de pacientes que alcanzan mejora importante o muy importante.</p>		<p>(EA: 10,1%/ Falta Eficacia: 1,4%)</p> <p>- PGB 150mg/d: 10,1%</p> <p>(EA: 2,9%/ Falta Eficacia: 2,9%)</p> <p>- PGB 600mg/d: 28,6%</p> <p>(EA: 20%/ Falta Eficacia: 2,9%)</p> <p>- LRZ: 41,2%</p> <p>(EA: 27,9%/ Falta Eficacia: 1,5%)</p> <p><i>La duración del ensayo es de sólo 4 semanas por lo que no aclara el papel de PGB en el tto. a largo plazo.</i></p> <p><i>Este estudio utiliza una dosis elevada de lorazepam, lo cual explica que la tolerabilidad sea peor y los abandonos mayores.</i></p>	
--	--	--	--	---	--	---	--

INFORME PREGABALINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS EN TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
<p>Pohl et al. J Clin Psychopharm acol 2005 ; 25: 151-58. Ref. nº 14 Financiado por Pfizer</p>	<p>Randomizado doble ciego, controlado frente a placebo. Duración 6 semanas. <u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia de diferentes regimenes, BID o TID de Pregabalina en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG).</p>	<p>· 344 pctes randomizados. 341 pctes en ITT: - PLB TID: 86 - PGB 200 mg/d BID: 78 - PGB 400 mg/d BID: 89 - PGB 450mg/d TID: 88 ↓ · 246 finalizan tto. - PLB TID: 61 - PGB 200 mg/d BID: 55 - PGB 400 mg/d BID: 64 - PGB 450mg/d TID: 66 <u>Criterios Inclusión</u> Pctes ≥ 18 años con TAG y puntuación en la escalas de: · Covi Anxiety scale ≥ 9 · Raskin Depression</p>	<p>-Fase de tratamiento (6 sem): - PLB TID - PGB 200 mg/d BID - PGB 400 mg/d BID - PGB 450 mg/d TID <i>Las dosis de inicio fueron de 200mg/d para dosis de 200 y 400mg/d y con 300mg/d para la de 450mg/d. La titulación se completó en el caso de dosis superiores a 200mg/d durante los cuatro primeros días.</i> - Fase de retirada del tratamiento (1 sem). - Ttos. concomitantes prohibidos: Psicótopos</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u> ➤ Puntuación media de la escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) <u>Variable de eficacia secundaria</u> ➤ Puntuación media de la escala de Depresión de Hamilton (HAM-D) ➤ Respondedores: porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción en la escala HAM-A ≥ al 50%.</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u> Diferencia del valor final respecto al basal y comparación frente PLB - PGB 200 mg/d: -3,1 p=0,006 - PGB 400 mg/d: -3,6 p=0,001 - PGB 450mg/d: -3,1 p= 0,005 <u>Variable de eficacia secundaria</u> valor inicial / final y significación estadística frente PLB: - PGB 200 mg/d: 14,0 / 8,2 p<0,01 - PGB 400 mg/d: 14,2 / 8,7 p<0,01 - PGB 450mg/d: 13,8 / 9,1 p< 0,05 El porcentaje de respuesta fue mayor para las tres dosis de PGB (53 a 56%) en comparación con PLB (34%). Valor de p no especificado.</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u> Se habían previsto un mínimo de 97 pacientes finales por rama, y los tamaños de los grupos están entre 78 y 89. Análisis de comparación por pares, no encontraron diferencias ES entre las diferentes dosis BID o TID de PGB . <u>Seguridad</u> · Los EA más frecuentes en los grupos de PGB (200mg, 400mg, 450mg/d) fueron respectivamente : mareos (35%, 49%, 42%), y somnolencia (31%, 37%, 24%). · En el análisis PWC durante la semana de retirada de medicación los tres ttos. mostraron diferencias pequeñas frente a PLB que fueron NS . <u>Abandonos</u></p>	<p align="center">4</p> <p>DC: 1 Rand: 1 Pérd: 1 DC Ok: 1 Rand OK: 0</p>

	<p>scales ≤ 7 · HAM-A ≥ 20.</p> <p><u>Criterios Exclusión</u></p> <p>Pacientes con patologías del Axis I (DSM-IV) diferentes a TAG excepto:</p> <ul style="list-style-type: none"> · distimia · fobia simple <p>También se excluyeron:</p> <ul style="list-style-type: none"> · ptes con riesgo de suicidio · enfermedades serias o inestables de carácter: hematológico, autoinmune, endocrinas, cardiovasculares, renales, hepáticas, gastrointestinales o neurológicas. <p>Análisis ITT</p>		<p>➤ Respondedores según la escala CGI-I: porcentaje de pacientes que alcanzan mejora importante o muy importante</p>	<p>El porcentaje de mejora importante o muy importante fue mayor para las tres dosis de PGB (55 a 59%) en comparación con PLB (34%). Valor de p no especificado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - PLB: 29% (EA: 28%/ Falta Eficacia: 8%) - PGB 200mg/d: 29% (EA: 30%/ Falta Eficacia: 0%) - PGB 400mg/d: 28% (EA: 40%/ Falta Eficacia: 8%) - PGB 450mg/d: 25% (EA: 50 %/ Falta Eficacia: 9%) <p><i>La duración del ensayo es de sólo 6 semanas por lo que no aclara el papel de PGB en el tto. a largo plazo.</i></p>	
--	---	--	---	--	--	--

INFORME PREGABALINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS EN TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
Rickels et al. Arch Gen Psychiatry 2005 ; 62: 1022-30. Ref. nº 16 Financiado por Pfizer	Randomizado doble ciego, controlado frente a placebo, con comparador activo. Duración 4 semanas. <u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia y tolerabilidad de Pregabalina en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG).	· 455 pacientes randomizados → 454 análisis de seguridad. 434 en análisis eficacia: - PLB: 91 - PGB 300 mg/d: 91 - PGB 450 mg/d: 90 - PGB 600 mg/d: 89 - APZ 1,5 mg/d: 93 ↓ · 352 finalizan tto. - PLB: 65 - PGB 300 mg/d: 81 - PGB 450 mg/d: 72 - PGB 600 mg/d: 66 - APZ 1,5 mg/d: 68 <u>Criterios Inclusión</u> Pctes ≥ 18 años con TAG y puntuación en la escalas de: · Covi Anxiety scale ≥ 9 · Raskin Depression	-Fase de tratamiento (4 sem): - PLB: - PGB 300 mg/d: TID - PGB 450 mg/d: TID - PGB 600 mg/d: TID - APZ 1,5 mg/d: TID <i>La titulación se inició con 300mg/d y se completó en durante los cuatro primeros días para la dosis de 450mg y en 7 días para la de 600mg/d.</i> <i>APZ se inició a 0.5mg/d y se tituló en una semana.</i> - Fase de retirada del tratamiento: 1 sem. - Fase libre de medicación: 1 sem. - Ttos. concomitantes prohibidos: Psicótopos excepto Zolpidem 5 mg.	<u>Variable eficacia primaria:</u> ➤ Puntuación media de la escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) <u>Variable de eficacia secundaria</u> ➤ Respondedores: porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción en la escala HAM-A ≥ al 50%. ➤ Respondedores según la escala CGI-I : porcentaje de	<u>Variable eficacia primaria:</u> Diferencia del valor final respecto al basal (IC 95%) y comparación frente PLB: - PGB 300 mg/d: -3,89 (-6,05, -1,73) p< 0,001 - PGB 450 mg/d: -2,65 (-4,82, -0,48) p=0,02 - PGB 600 mg/d: -3,43 (-5,62, -1,25) p=0,002 - APZ 1,5 mg/d: -2,55 (-4,72, -0,39) p=0,02 <i>La reducción fue ES desde la primera semana para todas las dosis de PGB y APZ.</i> <u>Variable de eficacia secundaria</u> - PLB: 34% - PGB 300 mg/d: 61% p<0,01 vs PLB, p<0,05 vs APZ - PGB 450 mg/d: 47% NS vs PLB - PGB 600 mg/d: 53% p< 0,05 vs PLB - APZ 1,5 mg/d: 43% NS vs PLB - PLB: 31% - PGB 300 mg/d: 61% p<0,01 vs PLB, p<0,05 vs APZ - PGB 450 mg/d: 44% NS vs PLB	<u>Variable eficacia primaria</u> Se habían previsto un mínimo de 97 pacientes finales por rama, y los tamaños de los grupos están entre 89 y 93. <u>Seguridad</u> · Los EA más frecuentes en los grupos de PGB (300, 450,600 mg/d) y APZ fueron respectivamente : somnolencia (35%, 36%, 37%, 42%) y mareos (37%, 34%, 35%, 15%). Otros EA muy frecuentes en el grupo de PGB fue presencia de boca seca y en el de APZ la astenia. · En el análisis PWC durante la semana después de retirar la medicación dio resultados similares para todos los grupos de ttos. Durante la 2ª semana después de retirar la medicación, la diferencia frente a PLB sólo fue ES para PGB 600mg/d aunque sin importancia clínica.	4 DC: 1 Rand 1: Pérd: 1 DC Ok: Rand OK: 1

	<p>scales ≤ 7 · HAM-A ≥ 20.</p> <p><u>Criterios Exclusión</u></p> <p>Trastorno bipolar, esquizofrenia, psicóticos, demencia, ansiedad social, pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos por estrés agudo o postraumático, abuso o dependencia de alcohol o drogas, epilepsia, ptes con riesgo de suicidio.</p> <p>Análisis ITT</p>		<p>pacientes que alcanzan mejora importante o muy importante.</p>	<p>- PGB 600 mg/d: 51% p < 0,01</p> <p>- APZ 1,5 mg/d: 45% p < 0,05 vs PLB</p>	<p><u>Abandonos</u></p> <p>- PLB: 29% (EA: 34,6 %/ Falta Eficacia: 11,5%)</p> <p>- PGB 300 mg/d: 11% (EA: 30 %/ Falta Eficacia: 0%)</p> <p>- PGB 450 mg/d: 20% (EA: 38,8%/ Falta Eficacia: 5%)</p> <p>- PGB 600 mg/d: 26% (EA: 52,1%/ Falta Eficacia: 4%)</p> <p>- APZ 1,5 mg/d: 27% (EA: 48%/ Falta Eficacia: 0%)</p> <p><i>La duración del ensayo es de sólo 4 semanas por lo que no aclara el papel de PGB en el tto. a largo plazo.</i></p> <p>Las dosis de APZ son más bajas que las de mantenimiento en ansiedad (4-5 mg/d)</p>	
--	--	--	---	--	---	--

INFORME PREGABALINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS EN TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
<p>Montgomery S. et al. J Clin Psychiatry 2006 ; 67: 771-82.</p> <p>Ref. nº 15</p> <p>Financiado por Pfizer</p>	<p>Randomizado doble ciego, controlado frente a placebo, con comparador activo</p> <p>Duración 6 semanas.</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Evaluar la eficacia comparada de Pregabalina frente a placebo en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) de moderada a severa.</p>	<p>· 421 pacientes randomizados:</p> <p>- PLB: 101</p> <p>- PGB 400 mg/d: 97</p> <p>- PGB 600 mg/d: 110</p> <p>- VFX 75 mg/d: 113</p> <p align="center">↓</p> <p>· 322 finalizan tto.</p> <p>- PLB: 81</p> <p>- PGB 400 mg/d: 81</p> <p>- PGB 600 mg/d: 81</p> <p>- VFX 75 mg/d: 79</p> <p><u>Criterios Inclusión</u></p> <p>Pctes ≥ 18 años con TAG y puntuación en la escalas de:</p> <p>· Covi Anxiety scale ≥ 9</p> <p>· Raskin Depression scales ≤ 7</p> <p>· HAM-A ≥ 20.</p> <p><u>Criterios Exclusión</u></p> <p>Pacientes con patologías del Axis I (DSM-IV) diferentes a TAG excepto:</p>	<p>-Fase de tratamiento (6 sem):</p> <p>- PLB: BID</p> <p>- PGB 400 mg/d: BID</p> <p>- PGB 600 mg/d: BID</p> <p>- VFX 75 mg/d: BID</p> <p><i>La titulación hasta dosis completa se realizó durante los 5 primeros días para PGB 400mg y en una semana para la dosis de 600mg/d.</i></p> <p><i>VFX se inició a dosis completa.</i></p> <p>- Fase de retirada del tratamiento (1 sem).</p> <p>- Ttos. concomitantes prohibidos:</p> <p>psicótrpos (excepto Zolpidem 5 mg)</p> <p>corticoides (excepto inhalados o tópicos) y antihipertensivos.</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <p>➤ Puntuación media de la escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A)</p> <p><u>Variable de eficacia secundaria</u></p> <p>➤ Respondedores: porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción en la escala HAM-A ≥ al 50%.</p> <p>➤ Respondedores según la escala CGI-I : porcentaje de pacientes que alcanzan mejora importante o muy</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <p>Diferencia del valor final respecto a PLB y significación estadística frente PLB:</p> <p>- PGB 400 mg/d: -3,1 p=0,008</p> <p>- PGB 600 mg/d: -2,5 p=0,03</p> <p>- VFX 75 mg/d: -2,5 p=0,03</p> <p><i>La reducción fue ES desde la primera semana para las dos dosis de PGB y a partir de la segunda semana para VFX.</i></p> <p><u>Variable de eficacia secundaria</u></p> <p>- PLB: 45%</p> <p>- PGB 400 mg/d: 61% p=0,02</p> <p>- PGB 600 mg/d: 58% NS</p> <p>- VFX 75 mg/d: 62% p=0,01</p> <p>El porcentaje de respondedores fue ES mayor en los 3 grupos de tratamiento. No se especifican los valores.</p>	<p><u>Seguridad</u></p> <p>· Los EA más frecuentes en los grupos de PGB (400,600mg/d) fueron respectivamente : mareos (22,7%, 26,4%,) y somnolencia (13,4%, 13,6%).</p> <p>· EA muy frecuentes en VFX: nauseas 27,4%, mareos 12,4% y astenia 12,4%.</p> <p><u>Abandonos</u></p> <p>- PLB: 20% (EA: 50%/ Falta Eficacia: 10%)</p> <p>- PGB 400 mg/d: 16% (EA: 37,5%/ Falta Eficacia: 12,5%)</p> <p>- PGB 600 mg/d: 26% (EA: 51,7%/ Falta Eficacia: 6,8%)</p> <p>- VFX 600 mg/d: 30% (EA 67,6%/ Falta Eficacia: 2,9%)</p>	<p align="center">4</p> <p>DC: 1</p> <p>Rand: 1</p> <p>Pérd: 1</p> <p>DC Ok: 1</p> <p>Rand OK: 0</p>

		<ul style="list-style-type: none"> · distimia · desórdenes de somatización · fobia simple y social · historia de depresión mayor <p>También se excluyeron:</p> <ul style="list-style-type: none"> · ptes en psicoterapia · alteraciones de personalidad severas · abuso o dependencia de alcohol o drogas · ptes con riesgo de suicidio · enfermedades serias o inestables de carácter: hematológico, autoinmune, endocrinas, cardiovasculares, renales, hepáticas, gastrointestinales o neurológicas. <p>Análisis ITT</p>		<p>importante.</p> <p>➤ Puntuación media de la escala de Depresión de Hamilton (HAM-D)</p>	<p>Reducción ES para PGB (400mg y 600mg) y VLF.</p>	<p><i>La duración del ensayo es de sólo 6 semanas por lo que no aclara el papel de PGB en el tto. a largo plazo.</i></p>	
--	--	---	--	--	--	--	--

ADP: antidepresivos

APZ: alprazolam

BID: dosis total repartida y administrada dos veces al día

CGIC: “Clinical Global Impression of Change” : evaluación del clínico sobre el cambio total evaluado del 1= mejoría muy importante al 7= empeoramiento muy importante

DSM-IV: “*Diagnostic and statistical manual of mental disorder*”: cuarta versión del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.

EA: efecto adverso

ES: estadísticamente significativo

FAE: fármacos antiepilépticos

GBP: gabapentina

HAM-A: “Hamilton Anxiety scale score”: test de 14 ítems que mide la severidad de los síntomas de la ansiedad. Cada ítem se valora con un escala del 0 al 4 (0= no ansiedad, 1= ansiedad leve, 2= moderada, 3= severa, 4= muy severa). La escala total puede moverse entre valores de 0 a 56.

ITT: análisis por intención de tratar, definido como pacientes que han recibido al menos una dosis de estudio.

LRZ: lorazepam.

NE: no especificado.

NPH: neuropatía post-herpética

NRS: “*numerical rating scale*”: Escala de gradación Numérica: escala de medición del dolor en la que el paciente indica la magnitud del dolor mediante la elección de un número entre 0 “no dolor” y 10 “máximo dolor imaginable”. Esta variable de eficacia se ha medido en diferentes estudios como el cambio entre la puntuación media diaria de dolor entre la semana basal y la semana final del estudio, evaluada a partir de un diario en el que se registraba el dolor cada día.

NPD: neuropatía periférica diabética

PGB: pregabalina

PGIC: “Patient Global Impression of Change”: evaluación del propio paciente sobre su cambio total en una escala de 7 puntos, entre los valores extremos del 1= mejoría muy importante al 7= empeoramiento muy importante

PLB: placebo

POMS: “Profile of Moods States” : Perfil de los estados de ánimos: cuestionario para calcular los estados de ánimo y sus variaciones. Consta de 65 ítems valorados por el paciente con una puntuación entre 0 y 4. Valores bajos indican mejor estado de ánimo

PP: análisis por protocolo

PWC: “*Physician Withdrawal Check-list*”: instrumento utilizado para evaluar 20 síntomas posiblemente asociados a la retirada de medicación, valorados ente 0 (no presente) y 3 (severo). Los posibles valores que puede tomar el PWC oscilan entre 0 y 60 puntos.

SF-MPQ: “*Short-Form-McGill*”: versión reducida del cuestionario de dolor de McGill: se evalúa el dolor desde 3 perspectivas: sensorial, afectivo-emocional y evaluativo (“VAS: visual analogic scale”: EVA: escala visual analógica; “PPI: present pain intensity” Índice de intensidad del dolor)

Interferencia diaria del sueño: obtenida de los diarios de sueño, en los que se evaluó mediante una escala de gradación numérica: 0= el dolor no interfiere en el sueño, 10= el dolor impide por completo el sueño

SF-36: “*Short Form -36 Health Survey*”: encuesta de calidad de vida: incluye 8 parámetros: funcionamiento físico, social, dolor corporal, salud mental, emocional, vitalidad y percepción de salud.

TID: dosis total repartida y administrada tres veces al día

VAS: visual analogic scale”: EVA: escala visual analógica (de 0 a 100 mm)

VFX: venlafaxina.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Iñigo Gorostiza Hormaetxe. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñalena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.