



REVISIÓN DE SEGURIDAD DE GABAPENTINA: DEPRESIÓN RESPIRATORIA, REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS GRAVES Y DEPENDENCIA.

Ref: UC108/24

MGE/HGE/JRS/VVG/MAG/CLS/mms



Resumen: El ISP da a conocer nueva información de seguridad asociada al uso de gabapentina y alerta sobre la importancia de reconocer oportunamente los signos y síntomas que pueden indicar depresión respiratoria, incluso en pacientes que no consumen opioides u otros depresores del Sistema Nervioso Central, así como reacciones dermatológicas graves y dependencia. Además, estimula a los profesionales de la salud y pacientes a notificar a este Instituto cualquier sospecha de reacción adversa provocada por este producto farmacéutico.

Gabapentina es un fármaco cuya estructura química es similar al ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitor del Sistema Nervioso Central (SNC). Su uso se aprobó por primera vez en los Estados Unidos en 1993, como un nuevo antiepiléptico para el tratamiento de ciertos tipos de convulsiones. No obstante, en la actualidad, este medicamento también se utiliza a nivel mundial para el tratamiento del dolor de tipo neuropático diabético o post-herpético en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad [1,2].

En España, se ha informado que las ventas de gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) han aumentado en el último tiempo, causando preocupación por la posibilidad de que se conviertan en nuevas sustancias psicoactivas recreativas, si se mal utilizan [3]. Dada esta problemática, a nivel nacional, el Instituto de Salud Pública (ISP) realizó una revisión de rutina de la seguridad de gabapentina, encontrando algunos riesgos que es necesario tener en consideración: depresión respiratoria, reacciones cutáneas graves y dependencia.

Durante el año 2017, la Agencia de Medicamentos de Reino Unido (MHRA) informó acerca de una revisión europea sobre la seguridad de gabapentina, iniciada a causa de notificaciones de pacientes que desarrollaron depresión respiratoria tras el uso de gabapentina. Esta reacción ya se encontraba reconocida con el uso concomitante con opioides, no obstante, estos casos se presentaron en ausencia de esta asociación [4]. Considerando la evidencia disponible de reportes espontáneos en todo el mundo y en la literatura científica, se recomendó advertir sobre la posibilidad de depresión respiratoria grave con gabapentina, pudiendo afectar hasta a 1 de cada 1.000 pacientes [4].

Adicionalmente, la MHRA informó que es posible que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes con mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave, como lo son aquellos que presenten: función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria, enfermedad neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y/o edad avanzada [4].

En 2019, la Agencia estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA), también advirtió sobre la aparición de dificultades respiratorias graves en pacientes que usan gabapentinoides y que presentan factores de riesgo respiratorio, incluyendo el uso de analgésicos opioides y otros fármacos que deprimen el SNC (ansiolíticos, antidepresivos y antihistamínicos), y en pacientes ancianos. En la FDA, se presentaron 49 reportes de casos durante el período de 5 años comprendido entre 2012 y 2017, entre los cuales se informaron 12 muertes por depresión respiratoria con el uso de gabapentinoides, en pacientes que tenían, todos ellos, al menos un factor de riesgo [5].

Por otra parte, en 2023, la Autoridad Reguladora de Productos Sanitarios de Irlanda (HPRA, por sus siglas en inglés), anunció la actualización de los folletos de información de gabapentina para incluir el riesgo de necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción adversa potencialmente mortal, bajo el título de reacciones adversas cutáneas graves (SCAR, por su sigla en inglés), donde los síndromes de Steven-Johnson (SSJ) y la erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ya se listaban como reacciones adversas conocidas [6].

Por su parte, la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS), en octubre de 2022, informó que se había notificado síndrome de abstinencia neonatal en recién nacidos de madres expuestas a gabapentina durante el embarazo, además de casos de abuso y uso incorrecto del medicamento, por lo que recomendó supervisar la aparición de síntomas de desarrollo de tolerancia y dependencia, como el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco [7]. Esta agencia también señaló que se habían notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo SSJ, necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS [7].

Las SCAR como NET y SSJ corresponden a formas severas de presentación de enfermedades ampollasas mucocutáneas que comparten características clínicas e histopatológicas similares, pero difieren en la extensión del compromiso dérmico, siendo más amplio en el caso de NET [8]. Por su parte, el DRESS es una manifestación que difiere de las anteriores, caracterizándose por ser una reacción grave e idiosincrásica a un fármaco con un período de latencia prolongado, luego del cual se presentan una variedad de manifestaciones clínicas como fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, eosinofilia y una amplia gama de manifestaciones sistémicas que varían en su severidad [9].

Para complementar la revisión de seguridad, se ha realizado la búsqueda de las notificaciones de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) recibidas durante el período comprendido entre el 01 de enero de 2017 al 31 de julio de 2024, en la Base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) del Instituto de Salud Pública (ISP), que han reportado como fármaco sospechoso al principio activo gabapentina, encontrándose 33 notificaciones, una de las cuales reportó DRESS [10].

En nuestro país, el principio activo gabapentina cuenta con 19 registros sanitarios vigentes (incluidos aquellos con suspensión voluntaria de distribución). Considerando lo anterior, se realizó la revisión del contenido de los folletos de información, a paciente y profesional, lo cual permitió establecer la necesidad de su actualización [11].

Frente a estos riesgos, el Instituto de Salud Pública entrega las siguientes recomendaciones:

Recomendaciones para profesionales de la salud [5,7,10,12]:

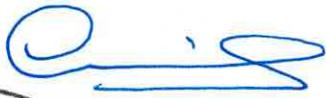
- Se debe verificar si el paciente tiene historial de reacciones de hipersensibilidad graves a estos gabapentinoides u otros fármacos.
- En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de posibles reacciones cutáneas graves como SSJ, NET o DRESS, frente a los cuales se debe suspender el tratamiento inmediatamente y se debe solicitar atención médica urgente, ya que su pronóstico mejora con su detección precoz y suspensión rápida del fármaco. Además, se debe considerar un tratamiento adecuado y hacer un seguimiento estrecho del paciente para observar su evolución.
- El uso concomitante con otros depresores del SNC, incluidos los opioides, deberá estar justificado y hacerse con un monitoreo de cerca a los pacientes, debido al aumento del riesgo de desarrollo de depresión respiratoria. Asimismo, debe tenerse precaución en pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal y personas de edad avanzada. En estos pacientes podría ser necesario ajustar la dosis.

- Antes de prescribir gabapentina, debe evaluarse exhaustivamente el riesgo de uso incorrecto, abuso o dependencia que tiene el paciente. Tras la retirada de gabapentina, tanto a corto como a largo plazo, dentro de las primeras 48 horas pueden aparecer síntomas de abstinencia, como: ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración, temblor, cefalea, depresión, sensación anormal, mareo y malestar.
- Debe advertirse al paciente que no debe discontinuar abruptamente el tratamiento, ya que pueden aparecer síntomas de abstinencia a gabapentina, lo que puede indicar dependencia del fármaco. La interrupción del tratamiento se recomienda hacerla de forma gradual, durante un mínimo de 1 semana.

Recomendaciones para los pacientes [5,10,12]:

- Antes de iniciar el tratamiento, informe a su médico si alguna vez ha desarrollado una erupción cutánea o descamación grave de la piel, ampollas y/o úlceras en la boca después del tratamiento con gabapentina o pregabalina, o cualquier malestar cutáneo grave que haya manifestado.
- Busque atención médica inmediata si presenta cualquier síntoma que pudiera indicar una reacción alérgica o una reacción de la piel potencialmente grave, como, por ejemplo:
 - Erupción en la piel con picor, hinchazón de la cara o boca, provocando dificultad para respirar. Esto es una reacción alérgica grave.
 - Erupción en la piel, que pudiera incluir ampollas, descamación o lesiones que parecen pequeñas dianas o blancos (mancha oscura en el centro, rodeada por una zona más clara, con un anillo oscuro alrededor del borde).
 - Erupción generalizada con temperatura corporal alta y ganglios linfáticos agrandados.
 - Dolor en el pecho en el contexto de reacciones alérgicas.
- Busque ayuda médica si experimenta problemas para respirar o respira superficialmente durante el tratamiento con gabapentina, ya sea que se encuentre o no en tratamiento concomitante con analgésicos opioides, como, por ejemplo, morfina, tramadol o codeína.
- Debe estar atento a los signos que pudieran indicar depresión del SNC, como somnolencia o sedación, o depresión respiratoria.

El Instituto de Salud Pública les recuerda que toda sospecha de reacción adversa asociada al uso de gabapentina u otro medicamento debe ser notificada por los profesionales de la salud, así como puede serlo también por el mismo paciente, a través del Sistema de Vigilancia Integrado, disponible en el siguiente enlace: <https://svi.ispch.gob.cl/isp/index>



DRA. CATERINA FERRECCIO READI
DIRECTORA
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Referencias:

1. Drugbank. [Internet]. Gabapentine disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00996> // (Consultada 31/07/2024).
2. Sistema de Consulta de Productos Registrados. [Internet]. Gabapentina: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/> (Consultada 31/07/2024).
3. Ortiz-Climent, Roger & Pol Yanguas, Emilio. (2024). gabapentinoides bf feb2024. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/378241731_gabapentinoides_bf_feb2024. (Consultada 31/07/2024).
4. GOV.UK. Gabapentin (Neurontin): risk of severe respiratory depression Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/gabapentin-neurontin-risk-of-severe-respiratory-depression#:~:text=In%20the%20UK%2C%20there%20have.co%2Dsuspect%20or%20concomitant%20medications> (Consultada 31/07/2024).
5. FDA. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin> (Consultada 31/07/2024).
6. WHO pharmaceuticals newsletter - No. 1, 2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240070240> (Consultada 31/07/2024).
7. AEMPS. Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Octubre de 2022. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-octubre-de-2022/#> (Consultada 31/07/2024).
8. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Boletín de Farmacovigilancia N° 22. Casos Clínicos. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/newsfarmacovigilancia/22/images/parte05.pdf> (Consultada 31/07/2024).
9. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. J Clin Aesthet Dermatol. 2013 Jun;6(6):31-7. PMID: 23882307; PMCID: PMC3718748. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3718748/> (Consultada 31/07/2024).
10. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ESAVI y RED-RAM. (Consultada 31/07/2024).
11. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional. Gabapentina (Consultada 31/07/2024).
12. AEMPS. FICHA TECNICA GABAPENTINA CINFA 300 mg CAPSULAS DURAS EFG https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67970/FT_67970.html (Consultada 31/07/2024).

