

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

REALIZADO POR: Lina María Parada Romero

TUTORES: Dr. Carlos Calderón, Dr. Daniel Torres, Dr. Daniel Alejandro Buitrago.

Identificación del Proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación

Perfiles de prescripción de gabapentina y pregabalina en pacientes de tres entidades promotoras de salud colombianas. 2016 – 2018.

Instituciones participantes:

La base de datos para el desarrollo del proyecto será proporcionada por AUDIFARMA S.A., gestor farmacéutico con presencia a nivel nacional en 24 departamentos con 550 farmacias, para 3 entidades promotoras de salud: Salud Total, Compensar y Nueva EPS, para fines de docencia, investigación y extensión.

Tipo de investigación: Estudio observacional de (corte transversal)

investigador principal: Lina María Parada Romero.

Investigadores asociados: Dr. Carlos Calderón, Dr. Daniel Torres.

Asesor clínico o temático: Dr. Carlos Calderón.

Asesor metodológico: Dr. Daniel Alejandro Buitrago

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Contenido

Resumen	5
Abstract	6
1. Introducción	
1.1 Planteamiento del problema.....	7
1.2. Justificación.....	8
1.3. Pregunta de investigación.....	9
2. Marco Teórico.....	10
2.1. Pregabalina	10
2.1.1 Uso actual de la Pregabalina.....	10
2.1.2 Dosificación Geriátrica.....	12
2.1.3 Dosificación en niños	12
2.1.4 Dosis en pacientes con falla renal	12
2.1.5 Dosificación en insuficiencia hepática.....	12
2.1.6 Reacciones adversas.....	13
2.1.7 Interacciones	13
2.2. Gabapentina.....	14
2.2.1 Uso actual de gabapentina y dosis recomendadas	15
2.2.2 Dosificación en niños	15
2.2.3 Dosificación en adultos.....	15
2.2.4 Contraindicaciones.....	16
2.2.5 Interacciones	17
2.3. Uso indebido de gabapentinoides.....	22
2.4. Uso crónico de gabapentinoides.....	23
3. Objetivos.....	23
3.1. Objetivo general	23
3.2. Objetivos específicos.....	23
4. Diseño Metodológico	23
4.1. Tipo y diseño de estudio:	24
4.2. Población.....	24
4.3. Tamaño de muestra.....	24
4.4. Criterios de selección de la muestra	24
4.5. Criterios de inclusión	24
4.6. Criterios de exclusión	24

4.7.	Variables	24
4.8.	Plan de análisis	25
4.9.	Control de sesgos.....	28
5.	Aspectos éticos.....	28
6.	Administración del proyecto.....	28
6.1.	Cronograma 2017-2018-2019 por meses.	28
6.2.	Presupuesto	30
7.	Resultados.....	31
7.1.	Características sociodemográficas de los pacientes prescritos con pregabalina y gabapentina en 3 EPS colombianas adscritas al sistema general de salud.....	31
7.2.	Prescripciones de pregabalina:	32
7.2.1.	Dosis día empleadas de pregabalina por grupo etario.....	32
7.3.	Prescripciones de gabapentina.....	33
7.3.1.	Dosis día empleadas de gabapentina por grupo etario.....	33
7.4.	Caracterización de las patologías de los pacientes prescritos con gabapentinoides dentro y fuera de etiqueta.....	35
7.5.	Perfil de prescripción y dosis empleadas	37
7.6.	Prescripción de gabapentinoides por grupos especiales de patologías	38
7.7.	Interacciones de riesgo.....	45
7.8.	Médicos prescriptores.....	46
7.9.	Uso crónico de gabapentinoides (1 y 3 años)	47
8.	Discusión	48
9.	Conclusiones	49
10.	Referencias.....	50

Resumen

La pregabalina y gabapentina hacen parte de la primera línea de manejo de dolor neuropático. En los últimos 10 años, se han convertido en fármacos de alta prescripción en todo el mundo. Se han descrito eventos adversos, y potencial de abuso. Se buscó describir los perfiles de prescripción de gabapentinoides en los pacientes adscritos al sistema general de salud en 3 entidades promotoras de salud colombianas, en el periodo comprendido entre enero del 2016 y diciembre del 2018

Metodología: Estudio descriptivo de corte transversal, en pacientes adscritos 3 entidades promotoras de salud durante 2016 a 2018. Se incluyeron todos los pacientes adscritos, con prescripción de pregabalina y gabapentina que se encontraran registrados en las bases de datos de Audifarma S.A. Se describieron los perfiles de prescripción, población, dosis mínimas y máximas empleadas, así como morbilidades asociadas, mediante proporciones y gráficos. Se utilizará información secundaria de las bases de datos de Audifarma.

Resultados: se evidenció un aumento en el uso de gabapentinoides, el 95% fuera de etiqueta; alta prescripción de pregabalina en pacientes pediátricos. El 28% de las prescripciones tenían interacciones de riesgo en la categoría C de Wolters Kluwer. los médicos prescriptores un gran porcentaje son médicos generales

Discusión: En comparación con la literatura en nuestro país no se encuentran prescripciones que sugieran un abuso o un inadecuado manejo de la prescripción de gabapentinoides. Se encontró un uso crónico de gabapentinoides, faltan estudios para determinar si es están relacionados con deterioro cognitivo para establecer políticas de prescripción en cuanto a tiempo de uso.

Palabras clave: pregabalina, gabapentina, efectos adversos, abuso, prescripción.

Abstract

Pregabalin and gabapentin are part of the first line of neuropathic pain management. In the last 10 years, they have become high prescription drugs worldwide. Adverse events, and potential abuse have been described. We sought to describe the prescription profiles of gabapentinoids in patients assigned to the general health system in 3 Colombian health promoting entities, in the period between January 2016 and December 2018

Methodology: Descriptive cross-sectional study, in patients enrolled in 3 health promoting entities during 2016 to 2018. All assigned patients, with prescription of pregabalin and gabapentin that were registered in the databases of Audifarma S.A. were included. The prescription profiles, population, minimum and maximum doses used, as well as associated morbidities, were described by proportions and graphs. Secondary information from Audifarma databases will be used.

Results: there was an increase in the use of gabapentinoids, 95% off label; high prescription of pregabalin in pediatric patients. 28% of prescriptions had risk interactions in category C of Wolters Kluwer. prescribing doctors a large percentage are general practitioners

Discussion: In comparison with the literature in our country there are no prescriptions that suggest abuse or improper management of the prescription of gabapentinoids. A chronic use of gabapentinoids was found, studies are lacking to determine if they are related to cognitive impairment to establish prescription policies regarding time of use.

Key words: pregabalin, gabapentin, adverse effects, abuse, prescription.

1. Introducción

1.1. Planteamiento del problema

El dolor es definido por la IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor) como “una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño real o potencial en un tejido, o descrito en términos de dicho daño” (1), más recientemente también ha sido asociado a “componentes sensoriales, emocionales, cognitivos y sociales” (2). El dolor, se ha convertido en el quinto signo vital y es causa de un número importante de consultas(3,4).

En términos de duración puede ser agudo (menor de 12 semanas) o crónico (mayor de 12 semanas) y en términos fisiopatológicos se clasifica en nociceptivo y neuropático (3).El dolor de características neuropáticas, constituye un reto para el clínico; es así como, una revisión sistemática de la literatura realizada por Finnerup publicada en el 2015 hace recomendaciones basadas en la evidencia sobre el manejo de dolor neuropático, mencionando que en primera línea se encuentran los antidepresivos tricíclicos con los NNT (número necesario a tratar) más bajos, seguidos de los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina), estos con menos efectos adversos que los primeros, junto con los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, (3).

Con respecto a prevalencia de dolor, se encontró que un estudio realizado por la ACED (Asociación Colombiana para el estudio de dolor) en 2014, realizado en 11 ciudades a 1583 participantes, el 76% de la población había sufrido algún tipo de dolor y el 46% cumplía con criterios de cronicidad (4)(4). Otro estudio realizado en la ciudad de Manizales en población adulta (mayores de 18 años), reportó una prevalencia de dolor crónico de 33,9% y de este, el 31,4% correspondía al dolor nociceptivo y el 2,5% al neuropático(5) (5).

En relación con el tratamiento, en Colombia son pocos los estudios que caracterizan el uso de gabapentinoides, en uno de ellos, mediante un diseño retrospectivo de corte transversal sobre uso de antiepilépticos durante el 2013 a 2014 en 34 ciudades, se observó que la prescripción de Pregabalina fue de 8,6%, y de gabapentina de 3,2 % del total de las prescripciones(6) (6). Una de las ventajas del uso de los gabapentinoides como Pregabalina y Gabapentina, es que producen una menor cantidad de efectos adversos, por lo que se prescriben cada vez más en un número importante de condiciones clínicas.

Aunque los Gabapentinoides son medicamentos selectivos en su mecanismo de acción, se han descrito eventos adversos en relación con las dosis prescritas, interacciones con otros medicamentos, y riesgo de abuso en pacientes susceptibles(7)(8) . Un estudio de prevalencia de uso de gabapentinoides y de patrones de prescripción de fármacos antiepilépticos (FAE) realizado en Italia en el año 2007 en población general, arrojó un 5,2% de uso, con un incremento al siguiente año del 7,1%(9).

La Food Drug Administration (FDA), aprobó el uso de gabapentinoides(10)(11) para el tratamiento de dolor neuropático como en la neuralgia post herpética (gabapentina y

pregabalina), la fibromialgia (pregabalina) y el dolor neuropático asociado con la diabetes y síndromes dolorosos relacionados con lesiones de la médula espinal (Pregabalina) (11)(12). También se recomienda, el uso de gabapentina como tratamiento adyuvante para las convulsiones focales refractarias, si los tratamientos de primera línea son ineficaces y en trastorno de ansiedad generalizada (10).

Por otra parte, se han descrito usos *off-label* (fuera de etiqueta) como en dolor postoperatorio, síndrome de miembro fantasma y dolor crónico (13). En dolor lumbar, un reciente meta análisis evaluó la efectividad y la seguridad de los gabapentinoides en pacientes prescritos por dolor lumbar crónico concluyendo que su evidencia es limitada y que existe un riesgo aumentado de efectos adversos y costos asociados(14).

No es inusual la prescripción de gabapentina con opioides para el control de dolor crónico. Gomes T et al, en un estudio realizado en Ontario Canadá, entre 1997 y 2013 concluye que la exposición concomitante a gabapentina y opiáceos se asoció con un riesgo 49% mayor de muerte por sobredosis de opiáceos(15).

A pesar del panorama expuesto, existen pocos estudios nacionales de prescripción de gabapentinoides; por lo que es importante realizar estudios de farmacoepidemiología que describan el comportamiento de la prescripción de estos medicamentos, teniendo en cuenta interacciones de alto riesgo, dosis utilizadas, precauciones y contraindicaciones potenciales conocidas en la literatura. Igualmente, en Colombia se desconoce la magnitud del problema, pues a la fecha no existen estudios de utilización de gabapentinoides que hayan sido publicados.

1.2. Justificación

La administración de gabapentinoides es un asunto de interés para los clínicos, ya que existen factores asociados con la administración de pregabalina a una dosis máxima superior a la aprobada, por ejemplo, un estudio realizado en Reino Unido para prescripción de pregabalina reportó una dosis diaria promedio prescrita de 150 mg por día, que fue más alta en pacientes con epilepsia (191,9 mg/día), seguido de dolor neuropático (158,0 mg/día). Solo el 1% de los pacientes recibieron una prescripción de pregabalina sobre la dosis máxima aprobada de 600 mg/día; de estas prescripciones, el 18,4% de los pacientes tenían antecedentes de abuso de sustancias(16). Otro estudio realizado por Boden R et al, en el año 2014 reveló que factores asociados con la dispensación de pregabalina en dosis más altas que la dosis máxima aprobada estaba relacionada con el género masculino entre 18 y 29 años de edad y concluyó que los pacientes con un alto riesgo de adicción y con epilepsia eran más propensos a utilizar pregabalina en una dosis mayor que la dosis diaria máxima aprobada(17). Así mismo, en Dinamarca se realizó un estudio de prescripción de pregabalina desde el año 2004 hasta el año 2013 encontrando que un 9,6% de los pacientes fueron prescritos con más de 600 mg día por 6 y 12 meses, y un 0,6% con 1200 mg día, encontrándose además cuatro factores predictores de abuso: altas dosis en la

prescripción, uso concomitante de benzodiazepinas u opiáceos, sexo masculino y jubilación a temprana edad(7).

En un estudio sueco realizado entre julio de 2006 y diciembre de 2009 con una muestra de 48.550 pacientes, se encontró como factor de riesgo el género masculino, la pertenencia a una rango de edad entre los 18 y 29 años, y el antecedente de trastorno adictivo y de abuso de otras sustancias(7). En contraste, un estudio realizado por la Agencia Europea de Medicamentos, sobre la prescripción de gabapentina (2004-2015), y pregabalina (2006-2015), encontró mayor prescripción para mujeres adultas, de eventos adversos con la pregabalina en este grupo de pacientes(8).

Por lo tanto, es evidente que el uso de gabapentinoides por encima de las dosis recomendadas es relativamente frecuente, y que aparte del uso en indicaciones no aprobadas, estos medicamentos tienen potencial de abuso, como lo señalan los estudios realizados en países desarrollados.

Lo anterior, sumado a la prevalencia de dolor crónico de diferentes etiologías y las condiciones clínicas para las cuales está indicado el uso de los gabapentinoides, así como el contexto de aumento de la prescripción de estos fármacos y los resultados de la revisión en la literatura de efectos adversos asociados con la dosis, interacciones de medicamentos, indicaciones dentro y fuera de etiqueta como el potencial de abuso, hace pertinente y necesario realizar estudios que documenten la prescripción de estos medicamentos, con el fin de generar políticas de adecuada formulación, que conduzcan a la disminución de la presentación de reacciones adversas a medicamentos, así como, la disminución del riesgo de mal uso y en consecuencia abuso.

De esta forma se propone realizar un estudio descriptivo sobre la prescripción de gabapentinoides en pacientes afiliados al sistema general de salud en Colombia, para evaluar su uso, dosis empleadas, tiempo de formulación, patologías asociadas a la prescripción. La distribución geográfica relevante para describir el acceso a estos medicamentos e interacciones de riesgo.

1.3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los perfiles de prescripción de gabapentinoides en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia adscritos a 3 entidades promotoras de salud (Salud Total, Compensar, Nueva Eps), en el periodo comprendido entre enero del 2016 y diciembre del 2018?

2. Marco Teórico

Pregabalina y gabapentina, usos y prescripciones recomendadas

La gabapentina nació en los Estados Unidos a comienzos de la década de los noventa en el siglo XX, y en un principio se sintetizó para imitar la estructura química del neurotransmisor inhibitor GABA (ácido gamma-amino-butírico). En 1994 logró su primera aplicación médica oficial como medicamento para controlar los ataques convulsivos y posteriormente se evidenció su utilidad para el manejo del dolor de características neuropáticas. El dolor neuropático está ampliamente relacionado con otras patologías que afectan el sistema nervioso periférico o central (p. ej. neuropatía diabética) (10)(13)

Estudios descriptivos realizados alrededor del mundo, reportan que entre un 7 a 8% de pacientes adultos presentan dolor crónico de características neuropáticas (12). De igual manera, el dolor neuropático está relacionado con enfermedades sistémicas, para las cuales también se reporta un aumento en su incidencia como lo es la diabetes mellitus, el VIH-SIDA (18), la neuralgia post herpética(19), la enfermedad renal crónica(20), la osteoartritis degenerativa, y el dolor oncológico. Es por esto que los gabapentinoides como pregabalina y gabapentina se prescriben cada vez más para un número importante de condiciones clínicas. Aunque son medicamentos selectivos en su mecanismo de acción, se han descrito eventos adversos en relación con las dosis prescritas, interacciones con otros medicamentos, y riesgo de abuso en pacientes susceptibles (21-26).

2.1. Pregabalina

La pregabalina es un neuromodulador que se une a la subunidad α_2 -delta de los canales de calcio regulados por voltaje en el sistema nervioso central y modula la entrada de calcio a las terminales nerviosas, de esta manera inhibe la liberación del neurotransmisor excitatorio glutamato, noradrenalina, serotonina, dopamina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y sustancia P (3,18). Aunque estructuralmente el fármaco es parecido al GABA, éste no se une a los receptores GABA o a los receptores de benzodiazepinas; y posee efecto anti nociceptivo y anticonvulsivante. La pregabalina también tiene efecto en la vía descendente no adrenérgica y serotoninérgica transmisora de dolor desde el tallo cerebral hasta la médula(21,22). En su farmacocinética y farmacodinamia la pregabalina se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora tras la administración, los efectos son notados en la primera semana de la terapia. La distribución: Vd.: 0.5 L/kg, No se une a proteínas, Biodisponibilidad: >90%, vida media de eliminación 6.3 horas, pico plasmático: 1.5 horas (3 horas si se ingiere con alimentos), Excreción: Urinaria (90% como fármaco sin modificaciones)(21).

2.1.1 Uso actual de la Pregabalina

La pregabalina es ampliamente usada en síndromes dolorosos y en síndromes convulsivos (3,12,18). A continuación, se describen algunos de ellos con dosis recomendadas:

Fibromialgia: vía de suministro Oral: Inicial: 150 mg diarios en dosis divididas (75 mg dos veces al día); puede aumentarse a 300 mg diarios (150 mg dos veces al día) dentro de 1

semana según la tolerabilidad y el efecto; puede aumentarse aún más a 450 mg al día (225 mg dos veces al día). Dosis máxima: 450 mg diarios (se evaluaron dosis de hasta 600 mg al día sin un beneficio adicional significativo y un aumento de los efectos adversos). (3,12,18)

Neuropatía diabética: Oral: Inicial: 150 mg diarios en dosis divididas (50 mg 3 veces al día); puede aumentarse en 1 semana según la tolerabilidad y el efecto; dosis máxima: 300 mg diarios en 3 dosis divididas (se evaluaron dosis de hasta 600 mg diarios sin beneficio adicional significativo y un aumento de los efectos adversos). (3,12,18)

Dolor neuropático secundario a lesión medular: Oral: Inicial: 150 mg diarios en dosis divididas (75 mg dos veces al día); puede aumentarse a 300 mg diarios (150 mg dos veces al día) dentro de 1 semana según la tolerabilidad y el efecto; Se puede considerar una nueva valoración de 600 mg diarios (300 mg dos veces al día) después de 2 a 3 semanas en pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor siempre que sean capaces de tolerar la pregabalina. Dosis máxima: 600 mg al día. (3,12,18)

Convulsiones parciales (terapia adjunta): Oral: Inicial: 150 mg diarios en dosis divididas (75 mg dos veces al día o 50 mg 3 veces al día); puede aumentar en función de la tolerabilidad y el efecto (el programa de titulación óptimo no se ha definido). Dosis máxima: 600 mg al día. (3,12,18)

Neuralgia post herpética: Oral: Inicial: 150 mg diarios en dosis divididas (75 mg dos veces al día o 50 mg 3 veces al día); puede aumentarse a 300 mg diarios en 1 semana según la tolerabilidad y el efecto; Se puede considerar una nueva titulación (a 600 mg diarios) después de 2 a 4 semanas en pacientes que no experimentan suficiente alivio del dolor siempre que sean capaces de tolerar la pregabalina. Dosis máxima: 600 mg al día.(3,12,18)

Trastorno de ansiedad generalizada (uso off label): Oral: Inicial: 150 mg / día en 2 a 3 dosis divididas; en función de la respuesta y la tolerabilidad, ajuste la dosis a intervalos semanales en incrementos de 150 mg hasta una dosis máxima de 600 mg / día (Frampton 2014, WFSBP [Bandelow 2008]).(21)

Oleadas de calor (off label): Oral: Inicial: 50 mg al día antes de acostarse; aumente a 50 mg dos veces al día después de 1 semana y luego aumente a 75 mg dos veces al día después de 1 semana. La dosis se puede aumentar a 150 mg dos veces al día después de 1 semana, según la respuesta y la tolerabilidad. (3,12,18).

Síndrome de piernas inquietas (off label): Oral: Inicial: 75 mg diarios, 1 a 3 horas antes de acostarse; luego aumente a 150 mg al día el día 6. El o después del día 11, la dosis se puede aumentar aún más a 300 mg al día. Dosis efectiva habitual: 150 a 450 mg / día (Allen 2010, Allen 2014, García-Borreguero 2014). (18).

Trastorno de ansiedad social (off label): Oral: Inicial: 300 mg / día en 3 dosis divididas; en el día 4, según la respuesta y la tolerabilidad, aumente la dosis a 450 mg / día. En o después del día 6, la dosis puede aumentarse a 600 mg / día. En ensayos clínicos, se encontró eficacia para la respuesta y la prevención de recaídas a dosis de 450 y 600 mg / día (Feltner 2011; Greist 2011; Pande 2004).(3,12,18).

2.1.2 Dosificación Geriátrica

Consultar dosificación para adultos.(21)

2.1.3 Dosificación en niños

El uso de pregabalina en niños es off label hasta el momento. Sin embargo, un estudio publicado por la Sociedad Europea de Neurología Pediátrica en el año 2008, realizado a pacientes oncológicos pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años con una media de 13.5 años y con neuropatía periférica dolorosa relacionada con quimioterapia, demostró ser un medicamento seguro y eficaz, que podría ampliar significativamente el espectro terapéutico en estos pacientes. Los niños fueron medicados con pregabalina en monoterapia, por vía oral dos veces al día en dosis diarias totales que varían de 150 a 300 mg (dosis media 225 mg / día) durante 8 semanas. La pregabalina se comenzó en una dosis de 75 mg / día y se aumentó a 75 mg por día 150-300 mg / día de acuerdo con el peso corporal del paciente(23).

2.1.4 Dosis en pacientes con falla renal

sugiere utilizar la fórmula de Cockcroft-Gault para estimar la tasa de filtración, y seguir las siguientes recomendaciones en el momento de la prescripción:

Tabla 1. Dosis recomendadas de pregabalina ajustadas a función renal

CrCl (ml / minuto)	Dosis diaria de pregabalina total (mg / día)				Frecuencia de dosificación
≥60 (función renal normal)	150	300	450	600	2 a 3 dosis divididas
30 a 60	75	150	225	300	2 a 3 dosis divididas
15 a 30	25-50	75	100-150	150	1 a 2 dosis divididas
<15	25	25-250	50-75	75	Dosis diaria única
Dosificación pos hemodiálisis suplementaria (como una única dosis adicional): Programa de 25 mg / día: dosis única suplementaria de 25 mg o 50 mg Programa de 25 a 50 mg / día: dosis única suplementaria de 50 mg o 75 mg Programa de 50 a 75 mg / día: dosis única suplementaria de 75 mg o 100 mg Programa de 75 mg / día: dosis única suplementaria de 100 mg o 150 mg					

Tomado de Up to date, U rosario (internet. Bogotá, Colombia). Citado 11 de nov. de2017.
<https://www.uptodatecom.ez.urosario.edu.co/contents/search>.

2.1.5 Dosificación en insuficiencia hepática

No se incluyen ajustes de dosis según revisión de la literatura. La pregabalina tiene un metabolismo hepático mínimo. Sin embargo, se encuentra en la literatura el reporte de un caso de toxicidad idiosincrática inducida por pregabalina en Latinoamérica, en un paciente que presentaba dolor radicular secundario a canal lumbar estrecho, que debutó con ictericia y elevación de enzimas hepáticas, que se resolvieron al suspender el medicamento. Se encuentran 6 reportes de caso a nivel mundial de toxicidad hepática(24).

2.1.6 Reacciones adversas

Los síntomas son variados, pero ninguno reporta una severidad extrema. Entre ellos encontramos somnolencia, mareos, visión borrosa, vómito, estreñimiento hipotensión, dolor de cabeza, fatiga, alucinaciones y el edema de las extremidades (25-27). Se han reportado casos de alteración del estado de conciencia, mioclonías faciales y movimientos involuntarios en miembros superiores e inferiores(25),reporte de casos de trombocitopenia(26), hiponatremia(27),empeoramiento de la falla cardiaca y edema(28), menos frecuente alteraciones dermatológicas (29),disfunción sexual-anorgasmia (30) estreñimiento severo (31). La pregabalina especialmente con el uso concomitante de otros fármacos depresores del sistema nervioso central puede representar un riesgo significativo de toxicidad. Se ha establecido pos mortem que la dosis toxica de este medicamento corresponde a 25mg/l (32).

Tabla 2 Reacciones adversas más representativas por sistemas:

Sistema	Manifestaciones
Respiratorio	Nasofaringitis, bronquitis
Cardiovascular	Mareo, somnolencia, ataxia, cefalea.
Endocrinológico	Aumento de peso
Gastrointestinal	Xerostomía, náuseas, vomito.
Neuromuscular	Temblor
Oftálmico	Visión borrosa, diplopía nistagmo
Dermatológico	Prurito
Genitourinario	Incontinencia, disfunción eréctil, anorgasmia
Hematológico	Trombocitopenia
Reacciones de hipersensibilidad	Eritema
Psiquiátrico	Psicosis(33)

Tomado de Up to date, U rosario (internet. Bogotá, Colombia). Citado 11 de nov. de2017.
<https://wwwuptodatecom.ez.urosario.edu.co/contents/search>

2.1.7 Interacciones

A continuación, se describirán las interacciones para cada medicamento de acuerdo a la calificación de riesgo, usando la herramienta de interacciones medicamentosas de Wolters Kluwer Clinical Drug Information(22)de la siguiente manera:

Tabla 3. Clasificación de Interacciones medicamentosas con la herramienta de Wolters Kluwer Clinical Drug Information

X	Evitar combinación: los agentes pueden interactuar de manera significativa, riesgo supera el beneficio, contraindicado.
D	Considerar modificación de la terapia: medicamentos interactúan de forma significativa, se recomienda seguimiento estricto, cambiar dosis, evalúe terapia alternativa
C	Controle la terapia: los dos agentes pueden interactuar, el beneficio supera el riesgo. Elabore plan de monitoreo para identificar efectos negativos. Ajustes de dosis pueden ser necesarios en uno de los medicamentos
B	No necesita acción
A	Sin interacción conocida

*Alcohol (Etil): los depresores del sistema nervioso central pueden potenciar el efecto depresor del alcohol en el sistema nervioso central. Riesgo C: controlar la terapia

*Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: aumenta el riesgo de angioedema. Riesgo C: controlar la terapia

*Azelastina (Nasal): pueden potenciar el efecto depresor del SNC de la azelastina (nasal). Riesgo X: evitar combinación

*Blonanserin: pueden aumentar el efecto depresor del SNC de Blonanserin. Riesgo D: Considere la modificación de la terapia

*Brimonidina (tópica, gotas oftálmicas): usadas para glaucoma puede potenciar el efecto depresor del SNC de los depresores del SNC. Riesgo C: controlar la terapia

*Buprenorfina: pueden aumentar el efecto depresor del SNC de la buprenorfina. Considerar dosis reducidas de otros depresores del sistema nervioso central, y evitar tales medicamentos en pacientes con alto riesgo de uso excesivo de buprenorfina. Riesgo D: Considere la modificación de la terapia

*Cannabis: puede potenciar el efecto depresor del SNC. Riesgo C:

*Clometiazol (anticonvulsivante): puede potenciar el efecto depresor del SNC de los depresores del SNC. Manejo: Controle de cerca la evidencia de una depresión excesiva del SNC. El clometiazol se debe usar con una dosis reducida si se debe usar dicha combinación. Riesgo D: Considere la modificación de la terapia

*Carbamato de clorfenesina (miorrelajante): Puede potenciar el efecto adverso / tóxico de los depresores del SNC. Riesgo C: controlar la terapia.

2.2. Gabapentina

También está relacionada estructuralmente con el GABA sin embargo no se une a los receptores GABA, y no parece tener influencia en la síntesis o receptación de este neurotransmisor. Sitios de alta afinidad para este fármaco han sido localizados a través del cerebro, y corresponden a la subunidad $\alpha_2 - \delta$ de canales de calcio dependientes de voltaje. Este canal parece estar localizado a nivel pre sináptico, y quizás modula la

liberación de neurotransmisores los cuales participan en epileptogénesis y nocicepción (10,13,34)

Farmacocinética y farmacodinamia: la absorción: es variable, desde el intestino delgado proximal a través de un proceso saturable dosis dependiente. Distribución: V_d : 58 ± 6 L; las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son aproximadamente 20% de las concentraciones plasmáticas. Unión a proteínas: <3%, no se metaboliza, biodisponibilidad: inversamente proporcional a la dosis debido a su absorción saturable. (10,13,34)

2.2.1 Uso actual de gabapentina y dosis recomendadas

Dolor neuropático: Datos limitados disponibles: Oral: Versión inmediata: Niños y adolescentes: Inicial: 5 mg / kg / dosis hasta 300 mg al acostarse; día 2: aumento a 5 mg / kg / dosis dos veces al día (hasta 300 mg dos veces al día); día 3: Aumente a 5 mg / kg / dosis 3 veces al día (hasta 300 mg 3 veces al día); titulación adicional con aumentos de dosis (no frecuencia) para efectuar; American Pain Society (APS) recomienda una dosis inicial más baja de 2 mg / kg / día que se puede considerar si los analgésicos concurrentes también son sedantes; rango de dosificación habitual: 8 a 35 mg / kg / día dividido en 3 dosis diarias (APS, 2008; Galloway, 2000); dosis diaria máxima: 3.600 mg / día(10,13,34)

2.2.2 Dosificación en niños

Niños de 3 a <12 años:

Dosis Inicial: 10 a 15 mg / kg / día divididos en 3 dosis diarias; valorar la dosis hacia arriba durante ~ 3 días.

Dosis habitual de mantenimiento:

Niños de 3 a 4 años: 40 mg / kg / día divididos en 3 dosis diarias; dosis máxima diaria: en un estudio a largo plazo, las dosis de hasta 50 mg / kg / día fueron bien toleradas.

Niños de 5 a <12 años: de 25 a 35 mg / kg / día divididos en 3 dosis diarias; dosis máxima diaria: en un estudio a largo plazo, las dosis de hasta 50 mg / kg / día fueron bien toleradas

Niños ≥ 12 años y adolescentes: Inicial: 300 mg 3 veces al día; ajustar la dosis hacia arriba si es necesario; dosis de mantenimiento habitual: 900 a 1.800 mg / día divididos en 3 dosis diarias; dosis de hasta 2.400 mg / día divididas en 3 dosis diarias son bien toleradas a largo plazo; dosis máxima diaria: se han tolerado dosis de hasta 3.600 mg / día en estudios a corto plazo.

2.2.3 Dosificación en adultos

Convulsiones parciales: Oral Inicial: 300 mg 3 veces al día; si es necesario, la dosis puede aumentarse gradualmente hasta 1.800 mg / día. Mantenimiento: 900 a 1.800 mg / día administrados en 3 dosis divididas; dosis de hasta 2.400 mg / día han sido toleradas en estudios clínicos a largo plazo; dosis de hasta 3.600 mg / día han sido toleradas en estudios a corto plazo.

Nota: Si se suspende la administración de gabapentina o si se agrega otro anticonvulsivo a la terapia, debe realizarse lentamente durante un mínimo de 1 semana.

Neuralgia pos herpética: oral: oral: Día 1: 300 mg una vez; Día 2: 300 mg dos veces al día; Día 3: 300 mg 3 veces al día; ajustar la dosis según sea necesario para aliviar el dolor (rango: 1,800 a 3,600 mg / día en dosis divididas; dosis > 1,800 mg / día generalmente no muestran un beneficio mayor).

Liberación prolongada: Día 1: 300 mg una vez, Día 2: 600 mg una vez, Días 3 a 6: 900 mg una vez al día, Días 7 a 10: 1.200 mg una vez al día, Días 11 a 14: 1.500 mg una vez al día Días ≥15: 1.800 mg una vez al día.

Tabla 4. Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal gabapentina:

Aclaramiento de creatinina (mil / min)	Rango de dosis diaria total (mg / día)	Regímenes de dosificación (Dosis de mantenimiento) (mg)				
≥60	900 a 3600	300 3 veces / día	400 3 veces / día	600 3 veces / día	800 3 veces / día	1200 día
>30 to 59	400 a 1400	200 dos veces al día	300 dos veces al día	400 dos veces al día	500 dos veces al día	700 dos veces al día
>15 to 29	200 a 700	200 diario	300 diario	400 diario	400 diario	700 diario
15 ¹	100 a 300	100 diario	125 diario	150 diario	200 diario	300 diario
Hemodiálisis		Dosis suplementaria post hemodiálisis				
		125 mg	150 mg	200 mg	250 mg	300 mg
1. CrCl <15 ml / minuto: reduzca la dosis diaria en proporción al aclaramiento de creatinina.						
Hemodiálisis: Se debe administrar una dosis suplementaria después de cada 4 horas de hemodiálisis (los pacientes en hemodiálisis también deben recibir dosis de mantenimiento basadas en la función renal como se indica en la parte superior de la tabla)						

Tomado de Up to date, Universidad del Rosario (internet. Bogotá, Colombia). Citado 11 de nov. de 2017., <https://www.uptodatecom.ez.urosario.edu.co/contents/search>

2.2.4 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la gabapentina o cualquier componente de la formulación.

2.2.5 Interacciones

se han reportado interacciones con antiácidos, anticonvulsivantes, antipsicóticos, cimetidina, naproxeno, opiáceos, analgésicos y anticonceptivos orales (10,13,34)

Descripción por cada medicamento:

*Alcohol (Etil): los depresores del sistema nervioso central pueden potenciar el efecto depresor del alcohol. Riesgo C: controlar la terapia (10,13,34)

*Antiácidos: puede disminuir la concentración sérica de gabapentina. Manejo: Administre gabapentina al menos 2 horas después de la administración de antiácido. Evalúe los pacientes con respuesta reducida al tratamiento con gabapentina cuando se usan ambos medicamentos. Riesgo D: Considere la modificación de la terapia. (10,13,34)

*Azelaestina (Nasal-antihistamínico): pueden potenciar el efecto depresor del SNC de la azelaestina (nasal). Riesgo X: evitar combinación.

*Blonanserin (antipsicótico atípico): pueden aumentar el efecto depresor del SNC de Blonanserin. Riesgo D: Considere la modificación de la terapia.

*Brimonidina (tópica): puede potenciar el efecto depresor del SNC. Riesgo C: controlar la terapia.

*Buprenorfina: el efecto depresor del SNC de la buprenorfina. Manejo: Considerar dosis reducidas de otros depresores del sistema nervioso central, y evitar tales medicamentos en pacientes con alto riesgo de uso excesivo de buprenorfina / auto inyección. de buprenorfina Riesgo D: Considere la modificación de la terapia (10,13,34).

*Cannabis: puede potenciar el efecto depresor del SNC. Riesgo C: controlar la terapia.

*Clometiazol: puede potenciar el efecto depresor del SNC. Controle de cerca la evidencia de una depresión excesiva del SNC. El etiquetado de clometiazol indica que se debe usar una dosis apropiadamente reducida si se debe usar dicha combinación. Riesgo D: Considere la modificación de la terapia.

*Carbamato de clorfenesina: Puede potenciar el efecto adverso / tóxico de los depresores del SNC. Riesgo C: controlar la terapia

*Dimetindeno (tópico): puede potenciar el efecto depresor del SNC. Riesgo C: controlar la terapia.

*Doxilamina: puede potenciar el efecto depresor del SNC. Riesgo C: controlar la terapia.

*Dronabinol: puede potenciar el efecto depresor del SNC. Riesgo C: controlar la terapia.

*Droperidol: puede potenciar el efecto depresor del SNC de los depresores del SNC. Considere reducciones de la dosis de droperidol o de otros agentes (p. Ej., Opioides, barbitúricos) con el uso concomitante. Riesgo D: Considere la modificación de la terapia

*Flunitrazepam: pueden potenciar el efecto depresor del SNC de Flunitrazepam. Riesgo D: Considere la modificación de la terapia.

Hidrocodona: potenciar el efecto depresor del sistema nervioso central de la hidrocodona. Manejo: Evitar el uso concomitante de hidrocodona y benzodicepinas u otros depresores del SNC cuando sea posible. Estos agentes solo se deben combinar si las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas. Si se combinan, limite las dosis y la duración de cada medicamento. Riesgo D: Considere la modificación de la terapia

*Hidroxicina: Puede potenciar el efecto depresor del. Riesgo C: controlar la terapia

*Lofexidina: puede potenciar el efecto depresor del SNC. Riesgo C: controlar la terapia

*Sales de magnesio: pueden potenciar el efecto depresor del SNC de la gabapentina. Específicamente, una dosis alta de sulfato de magnesio intravenoso / epidural puede potenciar los efectos depresores del SNC de la gabapentina. Las sales de magnesio pueden disminuir la concentración sérica de gabapentina. Manejo: Administre gabapentina al menos 2 horas después de la administración oral de sales de magnesio. Monitoree a los pacientes de cerca para detectar evidencia de respuesta reducida a la terapia con gabapentina. Controle la depresión del SNC si se usa una dosis alta de sulfato de magnesio / epidural. Riesgo D: Considere la modificación de la terapia. (10,13,34)

*Mefloquina: puede disminuir el efecto terapéutico de los anticonvulsivos al disminuir la concentración sérica de anticonvulsivos. Manejo: La Mefloquina está contraindicada para la profilaxis de la malaria en personas con antecedentes de convulsiones. Controle las concentraciones de anticonvulsivos y la respuesta al tratamiento de cerca con el uso concurrente. Riesgo D: Considere la modificación de la terapia (10,13,34)

*Metotrimeprazina (antipsicótico) pueden potenciar el efecto depresor del SNC. Manejo: Reducir la dosis adulta de agentes depresores del SNC en un 50% con el inicio de la terapia concomitante con metotrimeprazina. Los ajustes adicionales de la dosis depresora del SNC deben iniciarse solo después de que se establezca una dosis de metotrimeprazina clínicamente efectiva. Riesgo D: Considere la modificación de la terapia

*Metirosina: los depresores del SNC pueden potenciar el efecto sedante de *Metirosina. Riesgo C: controlar la terapia

*Mianserin: puede disminuir el efecto terapéutico de los anticonvulsivos. Riesgo C: controlar la terapia

*Minociclina: puede potenciar el efecto depresor del SNC de los depresores del SNC. Riesgo C: controlar la terapia

*Mirtazapina: los depresores del SNC pueden potenciar el efecto depresor del SNC.

Tabla 5. Reacciones adversas gabapentina.

Sistema	Manifestaciones
Sistema nervioso central	Mareo, somnolencia, ataxia, fatiga, temblor, labilidad.

Sistema cardiovascular	Edema periférico, vasodilatación.(13)
Dermatológico	Prurito, erupción.
Endocrinológico	Aumento de peso Hiperglucemia
Gastrointestinal	Eda, nausea, vomito, estreñimiento.
Genitourinario	Impotencia(34)
Hematológico	Leucopenia
Neuromuscular	Debilidad, disartria, mialgia, fractura ósea
Oftálmico	Diplopía.

Tomado de Up to date, U rosario (internet. Bogotá, Colombia). Citado 11 de nov. De 2017. <https://www-uptodatecom.ez.urosario.edu.co/contents/search>

Administración: A través de Cápsula, tableta o solución oral: puede considerar la administración de la primera dosis el primer día a la hora de acostarse para evitar la somnolencia y el mareo. Puede ser administrado sin tener en cuenta las comidas; la administración con las comidas puede disminuir los efectos adversos gastrointestinales. La dosis se puede administrar como combinación de formas de dosificación; no administrar dentro de las 2 horas de antiácidos que contienen magnesio o aluminio. Cuando se administra 3 veces al día, el tiempo máximo entre dosis no debe exceder las 12 horas. La cápsula debe administrarse con abundante agua para asegurar una deglución completa. Aunque el fabricante recomienda tragar cápsulas enteras, algunos centros han abierto las cápsulas y mezclado el contenido en bebidas (por ejemplo, jugo de naranja) o alimentos (por ejemplo, puré de manzana) cuando sea necesario (Gidal 1998, Khurana 1996). Los comprimidos de 600 mg y 800 mg se puntúan y pueden dividirse si se necesita media tableta. (10,13,34).

Tabla 6. Interacciones de gabapentinoides con diferentes grupos farmacológicos y calificación de riesgo.

Interacción	Efecto clínico pregabalina	Pregabalina Riesgo	Gabapentina Riesgo	Efecto clínico Gabapentina
Antihipertensivos				
1.Enalapril	Angioedema	C	A	Sin
2.Captopril	Angioedema	C	A	interacciones
3.Losartan	Sin	A	A	Sin
4.Metoprolol	interacciones	A	A	interacciones
5.Propanolol	Sin	A	A	Sin
6.Carvedilol	interacciones	A	A	interacciones
7.Nifedipino	Sin	A	A	Sin
8.Verapamilo	interacciones	A	A	interacciones
9.Prazosin	Sin	A	A	Sin
10.Clonidina	interacciones	C	C	interacciones
11.Furosemida	Sin	A	A	Sin
12.Hidroclorotiazida	interacciones	A	A	interacciones

	Sin interacciones Sin interacciones Depresor snc Sin interacciones Sin interacciones			Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones Depresor snc Sin interacciones Sin interacciones
Anticoagulantes 13.Warfarina 14.Dabigatran 15.Ribaroxaban 16.Apixaban 17.Enoxaparina	Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones Sin alteraciones	A A A A A A	A A A A A A	Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones
Antiarrítmicos 18.Propafenona 19.Amiodarona 20.Digoxina 21.Lidocaína 22.Bupivacaina	Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones	A A A A A	A A A A A	Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones
Analgésicos 22.Naproxeno 23.Diclofenaco 24.Codeína 25.Hidrocodona 26.Tramadol 27.Tapentadol 28.Morfina	Sin interacciones Sin interacciones Depresor snc Depresor snc Depresor snc	A A D D D D D	A A D D D D C	Sin interacciones Sin interacciones Depresor snc Depresor snc Depresor snc

29.Oxicodona 30.Metadona 31.Buprenorfina 32.Fentanilo 33.Tetrahydrocannabinol	Depresor snc Depresor snc Depresor snc Depresor snc Depresor snc Depresor snc Depresor snc	D D D D C	D D D D C	Depresor snc Depresor snc Depresor snc Depresor snc Depresor snc Depresor snc Depresor snc
Relajantes musculares 34.Tizanidina 35.Baclofeno	Depresor snc Depresor snc	C C	C C	Depresor snc Depresor snc
Antirretrovirales 36.Lamivudina 37.Zidovudina 38.Abacavir	Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones	A A A	A A A	Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones
Antivirales 39.Aciclovir	Sin interacciones	A	A	Sin interacciones
Antipsicóticos 40.Haloperidol 41.Quetiapina 42.Olanzapina	Depresor snc Depresor snc Depresor snc	C C C	C C C	Depresor snc Depresor snc Depresor snc
Benzodiazepinas 43.Alprazolam 44.Clonazepam 45.Diazepam	Depresor snc Depresor snc Depresor snc	C C C	C C C	Depresor snc Depresor snc Depresor snc
Antidepresivos 46.Amitriptilina 47.Duloxetina 48.Sertralina 49.Flouxetina	Depresor snc Sin interacciones Depresor snc Depresor snc	C A C C	C A C C	Depresor snc Sin interacciones Depresor snc Depresor snc
Hipoglicemiantes 50.Metformina 51.Insulinas	Sin interacciones Sin interacciones	A A	A A	Sin interacciones Sin interacciones

Laxantes 52.Bisacodilo 53.Lactulosa	Sin interacciones Sin interacciones	A A	A A	Sin interacciones Sin interacciones
Anticonvulsivantes 54.Carbamazepina 55.Levetiracetam 56.Acido valproico	Depresor snc Depresor snc Sin interacciones	C C A	C C A	Depresor snc Depresor snc Sin interacciones
Antineoplásicos 57.Talidomida 58.Vincristina 59.Cisplatino 60.Bortezomib 61.Melfalán	Depresor snc Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones	X A A A A	X A A A A	Depresor snc Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones Sin interacciones
Otros 62. Sulfato de magnesio IV -Epidural	Depresor snc	C	C	Depresor snc
63.Minociclina	Depresor snc	C	C	Depresor snc

2.3. Uso indebido de gabapentinoides

Se ha reportado que los gabapentinoides producen alcohol gamma hidroxibutirato y efectos parecidos a los producidos con benzodiazepinas; euforia entre un 1 a 12% a dosis terapéuticas. Otros efectos incluyen disociación, relajación, aumento de la sociabilidad, de la calma y efectos psicodélicos (35-39).

Los efectos psicotrópicos están relacionados con la dosis: con pregabalina 600 mg se presenta desorientación, tropiezos, aumento de la conciencia física y psicológica, dificultad para conducir, habla arrastrada, se presentan alucinaciones visuales y auditivas, visión doble, comportamientos desinhibidos, locuacidad, aumento de la energía y rendimiento sexual. Con pregabalina 900 mg: embriaguez, dificultades para la marcha, dificultades para percibir colores, euforia leve(35,36)

Con 1200 mg somnolencia, euforia y éxtasis. Más de 1500 mg hasta 5 g se presenta somnolencia incontrolable, alucinaciones, euforia, disociación, ansiedad y necesidad de

movimiento. Se advierte a los prescriptores entonces el riesgo de abuso y dependencia destacándose la necesidad de una evaluación rigurosa de prescripción en pacientes con antecedentes de consumo de drogas o sustancias de abuso (ejemplo: consumo de alcohol). (37)

En cuanto a las muertes relacionadas con uso de gabapentinoides y opioides se encontró que la exposición concomitante a gabapentina y opiáceos se asoció con un riesgo mayor de muerte del 49%. Los factores de riesgo para depresión respiratoria relacionada con Gabapentina incluyen edad avanzada, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar crónica. Se estratificó como dosis bajas de gabapentina (menos de 900 mg día), dosis moderada (900 a 1.799 mg día) y dosis altas (más de 1800 mg día). (15)

Los síntomas de abstinencia ocurren 12 horas a 7 días después del retiro del medicamento, presentándose agitación en un 50%, desorientación y confusión en un 45%, diaforesis 35%, síntomas gastrointestinales 23%, temblor taquicardia e hipertensión en un 18%, e insomnio en un 14%. Se han presentado casos aislados de acatisia catatonía y convulsiones. Los síntomas mejoran con el reinicio del medicamento. (37,38)

Para interrumpir la administración de gabapentinoides de forma segura en pacientes con dosis supra terapéuticas se recomienda reducir 50 a 100 mg a la semana para pregabalina y 300 mg cada 4 días para pregabalina.(37)

2.4. Uso crónico de gabapentinoides

Por su mecanismo de acción los gabapentinoides tienen el potencial de alterar la neurotransmisión normal en áreas del cerebro responsables de las funciones cognitivas. No existe una amplia evidencia que indique que la administración de medicamentos gabaérgicos puede causar déficits cognitivos, muy pocos estudios han abordado este problema(38)(39)(40)

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Describir los perfiles de prescripción de gabapentinoides en los pacientes adscritos al sistema general de salud en 3 entidades promotoras de salud colombianas, en el periodo comprendido entre enero del 2016 y diciembre del 2018

3.2. Objetivos específicos

- Describir características sociodemográficas de los pacientes prescritos con pregabalina y gabapentina, así como los médicos prescriptores.
- Caracterizar las patologías relacionadas con la prescripción de gabapentinoides
- Establecer los perfiles de prescripción, dosis empleadas máximas y mínimas por grupos etarios, género, patologías y riesgo de interacción.

4. Diseño Metodológico

4.1. Tipo y diseño de estudio:

Estudio descriptivo observacional de corte transversal, que se llevará a cabo a través del análisis de la base de datos de Audifarma gestor farmacéutico que agrupa una población de aproximadamente 4.5 millones de pacientes afiliados al sistema general de salud de Colombia, de tres entidades promotoras de salud (Compensar, Nueva EPS, Salud Total) durante el periodo del 2016 a 2018.

4.2. Población

Población de referencia: todos los pacientes de la EPS Salud Total, Compensar y Nueva EPS, usuarios de farmacia adscrita a AUDIFARMA.

Población objetivo: todos los pacientes prescritos con pregabalina y gabapentina entre enero 2016 y diciembre del 2018. Distribuidos por grupos etarios (menores de 18 años, entre 18 y 65 años y mayores de 65 años).

4.3. Tamaño de muestra

No se calculará un tamaño de muestra. Se incluirá la totalidad de las prescripciones de pregabalina y gabapentina en el periodo de 2016 al 2018. Universo 4.445.163 pacientes adscritos a las 3 EPS promedio anual con 263.334 formulaciones de pregabalina y gabapentina realizadas en 3 años.

4.4. Criterios de selección de la muestra

No se utilizó ninguna estrategia de muestreo dado que se incluyó toda la población

4.5. Criterios de inclusión

Todos los pacientes a los que se les prescribió pregabalina y gabapentina en el periodo de 2016-2018 pertenecientes a la base de datos de Audifarma gestor farmacéutico.

4.6. Criterios de exclusión

Pacientes que no tengan información completa de las variables ya descritas para caracterizar la prescripción (edad, dosis, código cie10 de patología)

4.7. Variables

Tabla 7. Definición de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Edad	Años cumplidos	Cualitativa	Ordinal	Años
Género	Femenino Masculino	Cualitativa	nominal	Hombre Mujer
Diagnóstico	Diagnóstico asociado con la formulación	cualitativa	nominal	Diagnóstico registrado CIE 10

Diagnósticos relacionados	Diagnóstico de la formulación	Cualitativa	nominal	Diagnósticos cie 10
*Dosis Gabapentina día	Dosis calculada despachada por día farmacia	cuantitativa	continua	Miligramos
*Dosis Pregabalina día	Dosis calculada despachada por día farmacia	cuantitativa	continua	Miligramos
Tiempo de prescripción	Años de formulación	cuantitativa	discreta	Años
Especialidad que formula gabapentinoide	Médicos discriminados por especialidad	cualitativa	nominal	
Departamento	Área geográfica de prescripción	cualitativa	nominal	departamentos
Interacción farmacológica	(si/no)	cualitativa	nominal	Codeína, Hidrocodona, Tramadol, Tapentadol, Morfina, Oxycodona, Hidromorfona, Buprenorfina, Fentanilo, Enalapril, Captopril, Clonidina, Tizanidina, Baclofeno, Haloperidol, Quetiapina, Olanzapina, Alprazolam, Clonazepam, Diazepam, Sertralina, Fluoxetina, Carbamazepina, Levetiracetam

4.8. Plan de análisis

Las variables cualitativas se presentarán en frecuencia absoluta, relativa y las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión, para las variables que por su importancia requieren observación adicional, se construyeron graficas de tendencia y barras.

Proceso de recolección de la información

Se generó una base de datos con las siguientes características

Universo: Todos los pacientes adscritos a Audifarma gestor farmacéutico.

Fecha: 1/01/2016 - 31/12/2018

Clientes Nueva EPS, Compensar, Salud Total.

Grupo Hospitalario: Medicamentos.

Medicamentos: Pregabalina y Gabapentin (Todas las formas farmacéuticas y concentraciones).

Variables: Edad, Sexo, Diagnóstico 1 y 2, Medicamento, Cantidad, Dosis, Días de tratamiento, Especialidad del médico, Identificación paciente, Cliente, ciudad, Identificación paciente, medicamento, cantidad.

Proceso facilitado por AUDIFARMA S.A, quienes tienen el registro de las fórmulas efectivamente suministradas a los pacientes, se recopiló la información en hoja de cálculo de (Excel/Office/Microsoft) versión 2016 que contenía las variables definidas en el estudio; para la lograr describir los perfiles de prescripción de gabapentinoides, se implementó filtros y categorías emergentes a partir de los grupos etarios, patologías, ubicación geográfica de prescripción y médicos prescriptores. Se realizó fórmula de cálculo para dosis día, según las dosis entregadas en el número de días prescrito, y se realizó filtro para dosis máximas y dosis mínimas por cada grupo etario, cada medicamento y cada grupo de patologías.

Grupos etarios: Población pediátrica (menores de 18 años), adultos (18 a 65 años) y adultos mayores (mayores de 65 años)

Se encontraron 2383 códigos CIE10 de patologías asociadas a la prescripción, los cuales fueron distribuidos en **11 categorías** para realizar el análisis de uso de estos medicamentos a través de los 3 años observados. A continuación, se enumera cada grupo; patologías que lo conforman y el porcentaje correspondiente al total de la formulación (gabapentina y pregabalina).

- **Categoría 1. Dolor musculo esquelético:** lumbar, osteoartritis, artritis, mialgias, sinovitis, tenosinovitis, polimialgia reumática.
- **Categoría 2. Dolor Neuropático:** polineuropatía no diabética, mononeuropatías, neuritis, neuralgias no herpéticas, vasculitis reumática, esclerosis múltiple, túnel carpiano, lesión nervio, paroplejias.
- **Categoría 3. Epilepsia, síndromes convulsivos**
- **Categoría 4. Dolor oncológico:** cáncer de cerebro, tiroides, piel, próstata, escroto, ovario, cérvix, vulva, pulmón, mama, gástrico, intestino, leucemia, linfoma, medula espinal, hueso.
- **Categoría 5. Dolor Agudo:** trauma, lesiones, heridas, estados posquirúrgicos, fracturas esguinces, ruptura de ligamento, síndrome post laminectomía, quemaduras.
- **Categoría 6. Patología con prescripción en etiqueta:** Neuralgia post herpética, neuropatía diabética, fibromialgia, síndrome medular, trastornos de ansiedad.
- **Categoría 7. Cefalea, migraña**
- **Categoría 8. Enfermedad crónica:** HTA, EPOC, ICC, cirrosis, enfermedad hepática, demencia, enfermedad renal crónica, enfermedad párkinson, VIH, Lupus.

- **Categoría 9. Síndromes de sensibilización central:** colon irritable, dolor pélvico crónico, vaginitis-vulvitis, cistitis intersticial, dispareunia, articulación temporomandibular.
- **Categoría 10. Farmacodependencia:** OH, tabaco, cocaína, cannabinoides, sedantes, opioides.
- **Categoría 11. Otras patologías y las no clasificadas**

Cada categoría reportó un número de prescripciones por año que fueron reflejados en una gráfica de barras de colores para visualizar el aumento o la disminución de la prescripción año tras año.

Cálculo de la dosis día: total de mg prescritos sobre días de prescripción, filtro para dosis máximas, dosis mínimas de cada medicamento, y por grupo etario por patología.

Médicos prescriptores por especialidad: médicos en frecuencia.

Distribución geográfica: se realizó filtro por ciudades y se generó reporte por departamento para realizar el mapa de distribución.

Interacciones farmacológicas: 74405 prescripciones de pregabalina y gabapentina estaban asociadas a otros medicamentos

Para reportar las interacciones se establecieron 8 grupos farmacológicos que corresponden según la herramienta de interacciones de Wolters Kluwer Clinical Drug Information a las categorías C y D con de riesgo de interacción. A continuación, se describe cada grupo farmacológico.

- Grupo 1. Opioides: Acetaminofén/codeína, dihidrocodeína, tramadol, tapentadol, hidrocodona, hidromorfona, meperidina, oxicodona, metadona, buprenorfina parche, fentanilo parche, naloxona.
- Grupo 2. Hipnóticos y sedantes: alprazolam, bromazepam, clonazepam, eszopiclona, midazolam, zolpidem, zopiclona
- Grupo 3. Antihipertensivos: Captopril, clonidina, enalapril.
- Grupo 4. Relajantes musculares baclofeno, tizanidina.
- Grupo 5. Antipsicóticos: haloperidol, olanzapina, quetiapina.
- Grupo 6. Antidepresivos: Sertralina, fluoxetina.
- Grupo 7. Anticonvulsivantes carbamazepina, levetiracetam.
- Grupo 8. Antiácidos ácidos alginico/bicarbonato de sodio, dexlansoprazol, esomeprazol, famotidina, hidróxido de aluminio, sucralfato, ranitidina.

Distribución geográfica: se reportaron prescripciones de 73 municipios, que se reportaron por departamento para establecer por ubicación de prescripción y realizar mapa de distribución geográfica.

Médicos prescriptores: reportaron 52 diferentes especialidades médicas, notificadas por porcentaje del total de prescriptores de mayor a menor en gráfica de barras

4.9. Control de sesgos

Por tratarse de un estudio descriptivo con información de tipo secundario, no es posible verificar los sesgos de selección en la población, por lo que asumirá como cierta la representatividad de la población sobre sí misma. Con respecto a los sesgos de información, se realizó el control de calidad de la información verificando completitud y plausibilidad en variables control como edad, sexo y prescripción. No se logró asegurar que la información consignada en la base de datos esté libre de sesgos y tampoco es posible realizar el control mediante verificación con los sujetos, por lo que asumirá la información como cierta. Los datos perdidos por no reportar edad, diagnóstico o ubicación corresponden a menos del 5% del total de la prescripción y fueron excluidos.

5. Aspectos éticos

El estudio se realizará dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 (41)

Se tendrán en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (42)

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría SIN RIESGO,

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

6. Administración del proyecto

6.1. Cronograma 2017-2018-2019 por meses.

Activi dades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Revisió n de la literatu ra	x	x	x																					
Protoc olo de investi gación				x	x	x																		
Revisió n protoc olo investi gación					x	x																		
Presen tación de protoc olo								x	x	x														
Presen tación a comité de ética										x	x													
Extrac ción de datos											x	x												
Análisi s de base de datos												x	x	x	x	x	x							
Redac ción de resulta dos																		x	x	x				
Elabor ación final de resulta dos																			x	x				

7. Resultados

De una población promedio anual de 4.445.163 pacientes adscritos a las 3 EPS (variación en cada año por entrada y salida de nuevos usuarios), durante el periodo del 2016 hasta el 2018 se obtuvieron 263.334 formulaciones de pregabalina y gabapentina, de las cuales el 86% correspondieron a pregabalina.

7.1. Características sociodemográficas de los pacientes prescritos con pregabalina y gabapentina en 3 EPS colombianas adscritas al sistema general de salud

El 63% los pacientes corresponden al género femenino y el 37% al género masculino. La distribución por grupos etéreos fue la siguiente; menores de 18 años constituyen el 0,16% de la formulación; entre 18 años y 64 años: 51,5% que constituye la mayor parte de la prescripción, y en pacientes con edades superiores a los 65 años: corresponde el 48,2%.



Figura 1. Mapa de distribución geográfica de gabapentinoides. Las áreas sombreadas en gris no reportaron prescripción. Elaboración propia

En la figura Se indica el número de prescripciones y el porcentaje de prescripción por departamento, lo que corresponde al total de la formulación: **Cundinamarca** (Bogotá, Chía, Funza, Fusagasugá, Soacha, Zipaquirá): n.85802 pacientes que corresponden al **34.9%** de

toda la prescripción, seguido de **Risaralda** (Pereira) n.31944 pacientes con el **12.99%**, **Antioquia** (Medellín, Rionegro) n.23609 pacientes **9.60%**, **Valle del Cauca** n. 22128 pacientes **9.0 %**, Caldas (Manizales) n. 17233 pacientes **7.0%** y Cauca (Popayán, Puerto tejada) n.11664 con el **4.74%** del total de la prescripción, el resto de departamentos reportan porcentajes menores.

Prescripción Total: (n.263334 prescripciones) entre las prescripciones de pregabalina y gabapentina.

7.2. Prescripciones de pregabalina:

El 86% de la prescripción (n.226472 prescripciones) corresponden a pregabalina.

Dosis altas de pregabalina (más de 600 mg/día): Se encontraron 1901 prescripciones que corresponde al 0,83% de la formulación.

7.2.1. Dosis día empleadas de pregabalina por grupo etario

Del total de prescripciones de gabapentina y pregabalina 2711 prescripciones no reportaron edad y fueron excluidos. A continuación, se indican rangos de dosis prescritas por grupo etario. En pacientes de 18 a 65 años se encontró que el 4,5% de la prescripción corresponden a dosis mayores de 600 mg/día de pregabalina. Se describen rangos de dosis empleadas ya que son fármacos de titulación de acuerdo a la respuesta analgésica.

Tabla n.8 Dosis día de pregabalina prescrita por grupo etario.

Grupo etario	n. de prescripciones	% de formulación
Menores de 17 años 25 mg-75 mg/día n. 145 100-225 mg/día n.202 250 mg - 450 mg/día n. 9.	n. 356 formulas	0,15% (pregabalina de todo el estudio)
18 años a 65 años 25 mg-75 mg/día n. 41116 100 mg -225 mg /día n.47501 250 mg - 450 mg /día n.21545 500 mg-600 mg /día n. 5327 625 mg-1200 mg /día n.1257 1350-3300mg/día n.34	n. 116780 formulas	51,5 % (pregabalina de todo el estudio) Más de 600 mg día 4,5%
66 años a 104 años 25 mg-75 mg n.43197 100 mg -225 mg n. 43696	n. 106783 formulas	47,15% (pregabalina de todo el estudio)

250 mg - 450 mg n. 16508 500 mg-600 mg n.2799 625 mg-1200 mg n.555 1350-3300 28		más de 600 mg día: 0,54 %
--	--	---------------------------

7.3. Prescripciones de gabapentina

El 13,9% de la prescripción (n.36862 p) del total de la formulación corresponden a gabapentina.

Dosis altas de gabapentina (más de 1800 mg día): se encontraron 1434 prescripciones que corresponde al 3,8 % del total de la formulación.

7.3.1. Dosis día empleadas de gabapentina por grupo etario

Se encuentran dosis máximas de gabapentina (más de 1800 mg día) en un 14% de la formulación en el rango de edad de 18 a 65 años, seguido de un 13% en los menores de 17 años y en menor porcentaje (8,5%) en mayores de 65 años. Se describen rangos de dosis empleadas ya que son fármacos de titulación de acuerdo a la respuesta analgésica.

Tabla n.9 Dosis día de gabapentina prescrita por grupo etario.

Grupo etario Rango de dosis empleados	Numero de prescripciones	% de prescripción
Menores de 17 años 300 mg-600 mg n.11 800-1500 mg n. 53 1800 mg - 2400 mg n.10	n. 74 formulas	0,20% (gabapentina de todo el estudio). más de 1800 mg día: 1 %
18 años a 65 años 300 mg-600 mg n. 8247 800-1500 mg n.6726 1800 mg - 2400 mg n.2360 2700 mg-3600 mg n. 135 + de 3700 mg n. 4	17472 formulas	47,39% del total(gabapentina) más de 1800 mg dia:14 %
66 años a 104 años 300 mg-600 mg n.10066 800-1500 mg n. 7167	n. 18851 fórmulas	51,13% del total (gabapentina) más de 600 mg día: 8.5 %

1800 mg - 2400 mg n. 1585		
2700 mg-3600 mg n.33		

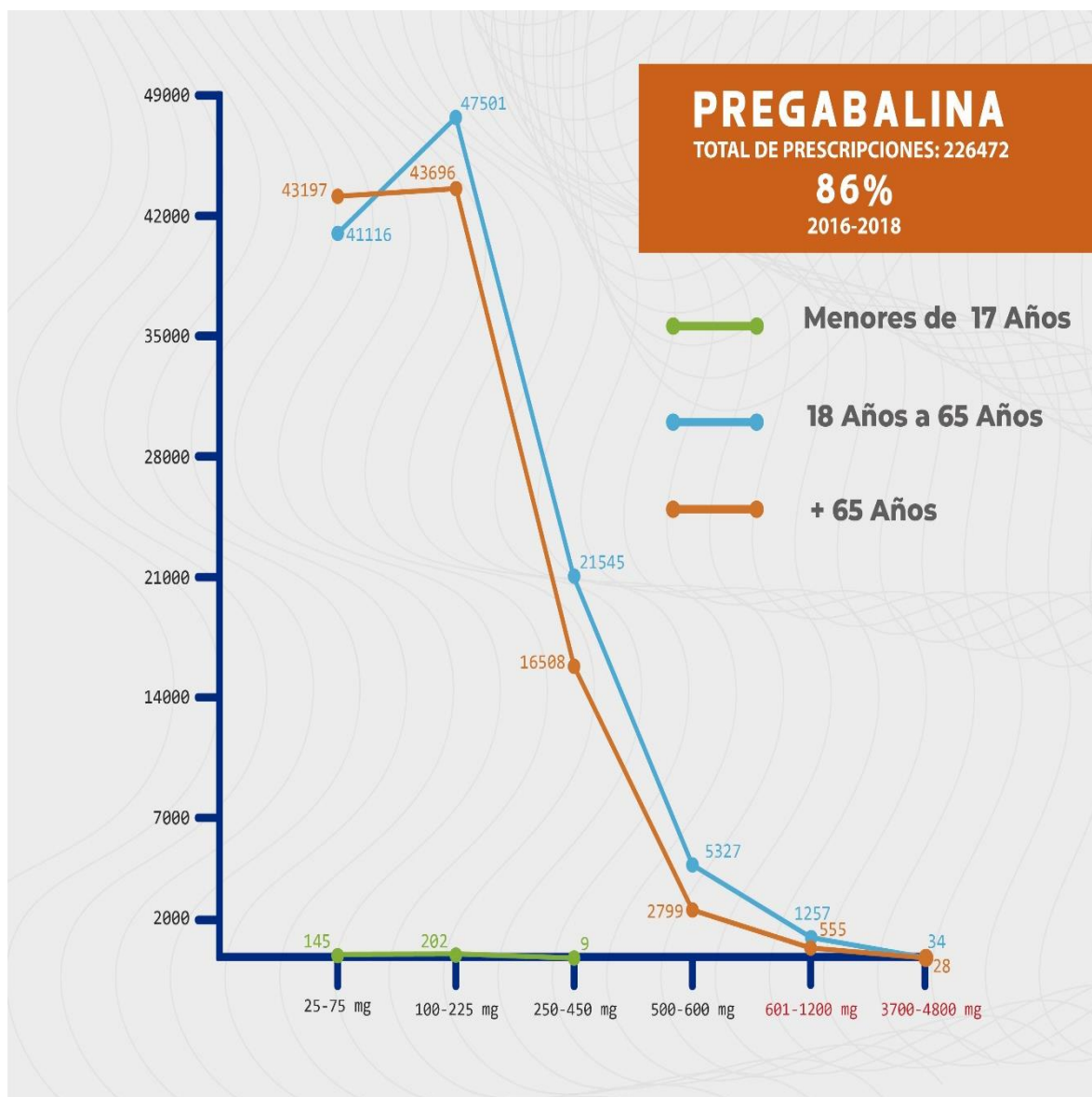


Figura 2 Prescripción de pregabalina en mg /día por grupo etario. Elaboración propia
En el eje x (rango de dosis formulada en mg/día), eje y (número de prescripciones). La mayor prescripción se encuentra en la edad de 18 a 65 años, así como la mayor prescripción de más de 600 mg día de pregabalina. A pesar de encontrar más evidencia de uso de gabapentina en niños, se observa uso de pregabalina en este grupo etáreo y con dosificaciones mayores de 300 mg/día (dosis recomendada para pacientes pediátricos).

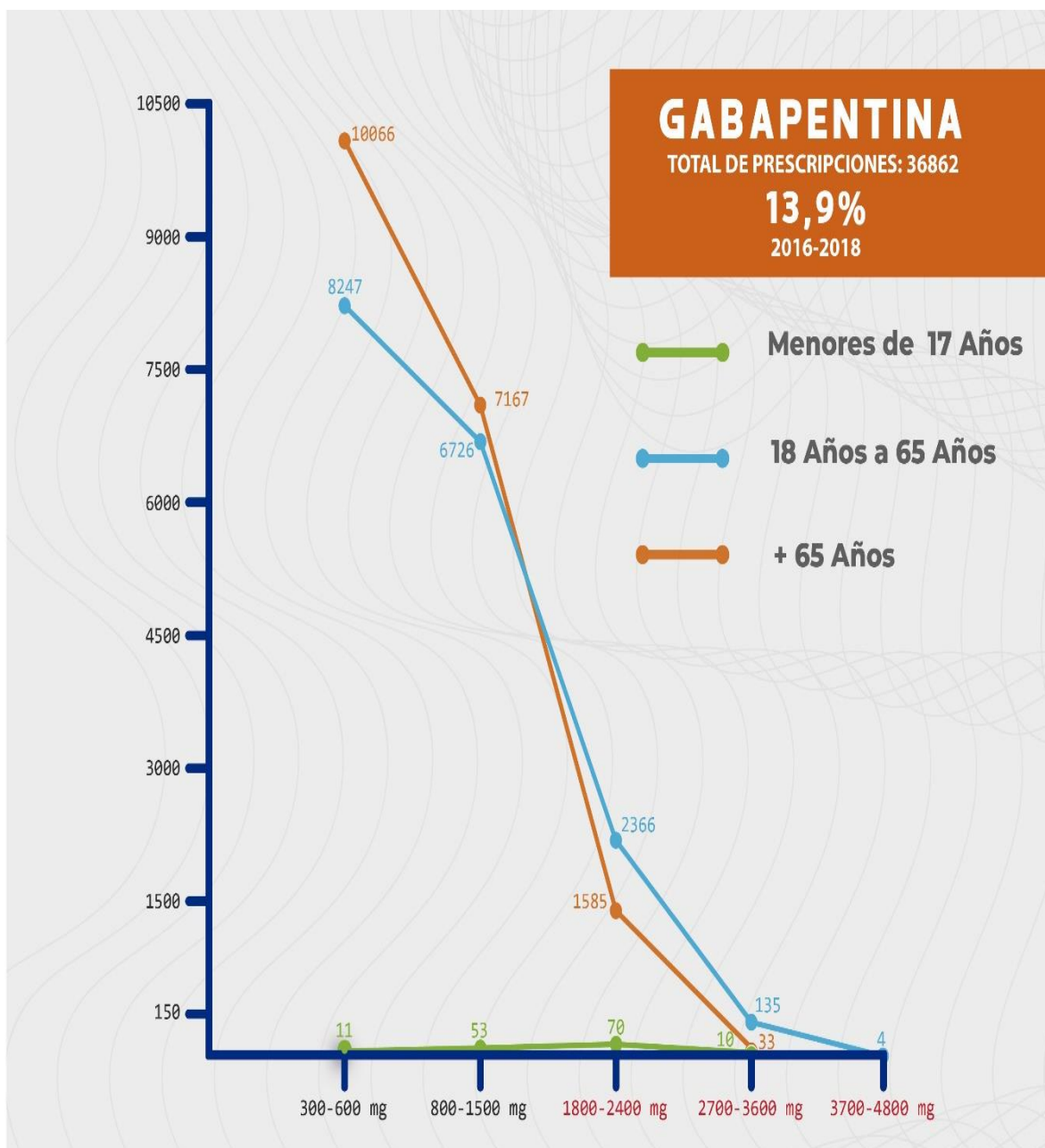


Figura 3 Prescripción de gabapentina en mg /día por grupo etario. Elaboración propia
El eje de la x (rango de dosis formulada en mg/día), eje y (número de prescripciones). Los rangos de mayor dosificación se encuentran en color rojo en el eje x. Se observa que todos los grupos etarios se encuentran con prescripciones mayores de 1800 mg día. La mayoría en el grupo etario de 18 a 65 años, seguido del grupo de mayores de 65 años y finalmente los menores de 18 años.

7.4. Caracterización de las patologías de los pacientes prescritos con gabapentinoides dentro y fuera de etiqueta.

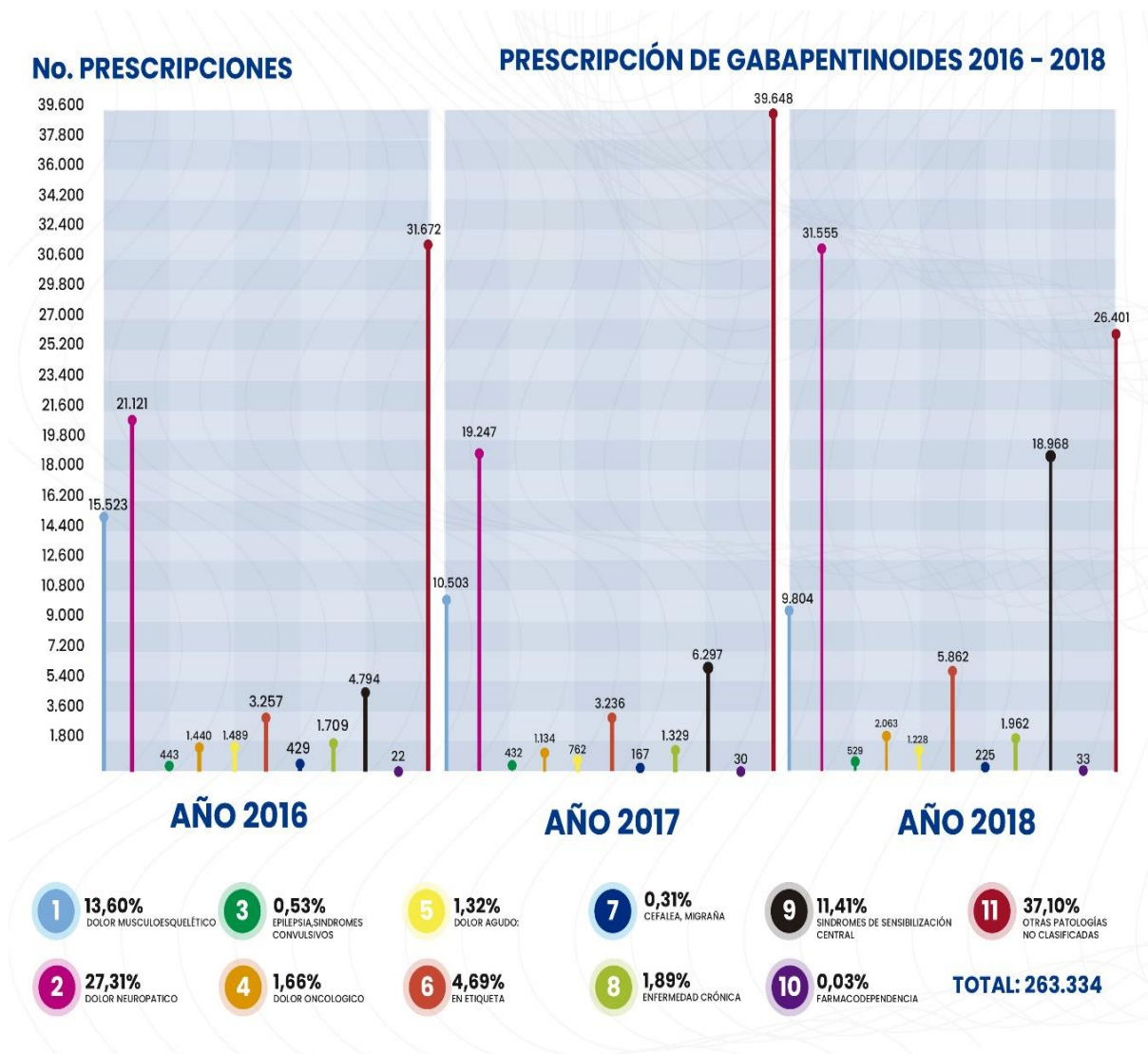


Figura 4. En esta figura podemos observar el total de las prescripciones en 3 años (n. 263334 prescripciones). El eje de la x corresponde al año de formulación el eje y al número de prescripciones. Cada grupo se encuentra identificado por un color para comparar su comportamiento año tras año. Elaboración propia

La prescripción en etiqueta corresponde al 4,69% del total de la formulación, seguido del uso fuera de etiqueta que corresponde al 58,06% (dolor musculoesquelético, neuropático, oncológico, agudo, síndromes de sensibilización central, cefalea y migraña, epilepsia, enfermedad crónica, farmacodependencia).

El 37,10% corresponde a prescripciones para patologías que no se clasifican en los grupos anteriores y que no están relacionadas con diagnósticos de dolor neuropático o uso fuera de etiqueta. Del año 2017 al año 2018 se evidencia el aumento de la prescripción. Para síndromes de sensibilización central se encuentra una triplicación de la prescripción.

Si observamos por grupo de patologías, el dolor neuropático es para lo que más se prescribe, seguido de dolor musculoesquelético y síndromes de sensibilización central.

7.5. Perfil de prescripción y dosis empleadas

Se calculó la dosis día prescrita y se definieron dosis altas: más de 600 mg de pregabalina día y más de 1800 mg de gabapentin día, encontrando:

Dosis prescrita/día máximas, mínimas por grupos etarios y patologías asociadas

Tabla n.10 Dosis día prescrita en menores de 18 años

Menores de 18 n.430 prescripciones (0,19 %)*	Pregabalina: n :356 (82,7 %) ** Dosis máxima: 450 mg Dosis mínima: 25 mg	Dosis máxima: Patologías Dolor crónico Paraplejia espástica Trauma vascular
	Gabapentina n 74 (17,2 %) ** Dosis máxima 3200 Dosis mínima 300 mg 1800-3200: 13 prescripciones	Dosis máxima: Patología Epilepsia (61%) Polineuropatía Parálisis cerebral Tumores óseos

*Porcentaje de prescripción de pregabalina y gabapentina de todo el estudio. **Porcentaje de prescripción de pregabalina o gabapentina por cada categoría.

En menores de 18 años la mayor prescripción es con pregabalina; encontrando dosis mayores de 300 mg/día. Se encuentran dosis altas de gabapentina relacionadas con diagnósticos de epilepsia, dolor oncológico y neuropático. Las dosis mínimas hacen referencia a la dosis de inicio de titulación de medicamento.

Tabla n.11 Dosis día prescrita en adultos

18 a 65 años n. 134252 prescripciones (50,9 %)*	Pregabalina: n.116780 prescripciones (86,9%) ** Dosis máxima: 2700 MG Dosis mínima 25 MG Mas de 600mg-2700 mg n. 32	Dosis máxima: Patologías Causalgia, diabetes, esclerosis múltiple, dolor crónico intratable, fibromialgia, epilepsia tumor testicular, vasculitis reumatoide.
	Gabapentina n.17472 prescripciones (13,01%) ** Dosis máxima 4800 Dosis mínima 300 mg Mas de 1800 mg: n. 1096	Dosis máxima: Patología Osteoartrosis, causalgia, diabetes, estenosis canal lumbar, fibromialgia, lumbago con ciática.

*Porcentaje de prescripción de pregabalina y gabapentina de todo el estudio. **Porcentaje de prescripción de pregabalina o gabapentina por cada categoría

En pacientes de 18 a 65 años la mayor prescripción es con pregabalina encontrando dosis máximas para las patologías musculoesqueléticas, dolor neuropático, síndromes de sensibilización central y dolor oncológico.

Tabla n.12 Dosis día prescrita en adultos mayores

Mayores de 65 años n. 125634 prescripciones (47,7%) *	Pregabalina n.106783 prescripciones (85%) ** Dosis máxima: 2700 mg Dosis mínima 25 MG Mas de 600-2700: n.32	Dosis máxima: Patologías OA, DM, Herpes, Fibromialgia, lumbalgia, radiculopatía, neuralgia del trigémino, cáncer de mama
	Gabapentina n.18851 prescripciones (15%) ** Dosis máxima 3600 Dosis mínima 100 mg Mas de 1800 mg-3600 n 494	Dosis máxima: Patologías DM, demencia, epilepsia, neuralgias, n herpética- trigémino, secuelas acv, ca mama cérvix, recto.

*Porcentaje de prescripción de pregabalina y gabapentina de todo el estudio. **Porcentaje de prescripción de pregabalina o gabapentina por cada categoría. OA: osteoartrosis, DM diabetes mellitus.

En mayores de 66 años se encuentran dosis altas de gabapentin para patologías relacionadas con dolor neuropático y dolor oncológico. En menos medida dosis altas de pregabalina.

7.6. Prescripción de gabapentinoides por grupos especiales de patologías

La coexistencia de enfermedad renal, cardíaca, hepática y pulmonar en pacientes tratados para dolor neuropático requiere ajuste de dosificación. A continuación, se exponen dosis empleadas encontradas por patología y las recomendaciones de ajuste de dosis de la literatura.

Tabla n.13. Prescripción de gabapentinoides en enfermedad renal en mg/día y dosis recomendadas.

Enfermedad renal Enfermedad renal crónica n.303 prescripciones	Pregabalina Dosis máxima: 900 mg/día Dosis mínima 25 MG/día	Recomendado literatura Dosis máxima tfg menor de 60: 300 mg/día
Enfermedad renal estadio IV n.1 prescripciones	Dosis máxima 150 mg/día	Dosis máxima: 150mg/día

Enfermedad renal estadio V n.10 prescripciones	Dosis min: 75 mg/día Dosis máxima: 300 mg/día	Dosis máxima: 75mg/día
---	--	------------------------

Se muestran las dosis empleadas en enfermedad renal crónica encontrando dosis máximas de hasta 900 mg con recomendación en la literatura de 300 mg día. Igualmente, para insuficiencia renal estadio V se encuentra una dosis máxima de 300 mg día (3 veces lo recomendado en la literatura).

Tabla n.14 Prescripción de gabapentinoides en falla cardiaca

Falla cardiaca	n.66 prescripciones
	Pregabalina n:49 prescripciones (74%) * Dosis máxima 150 mg Dosis mínima 25 mg
	Gabapentina n: 17 prescripciones (26%) * Dosis mínima: 300 mg Dosis máxima: 1600 mg

*% de prescripción por cada categoría. Para falla cardiaca no se encontraron dosis altas de gabapentina ni pregabalina.

Tabla n.15 Prescripción de gabapentinoides en hepatopatía

Cirrosis hepática, hepatopatía	n.25 prescripciones
	Pregabalina n.20 Dosis máxima 600 mg/día Mínima 25 mg/día
	Gabapentina n.25 Dosis mínima 600mg/día Dosis máxima 1200mg/día

Para hepatopatía no se encontraron dosis altas de gabapentina ni pregabalina.

Tabla n.16 Prescripción de gabapentinoides en EPOC

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	n.223 prescripciones
	Pregabalina n 203 Dosis máxima 900 mg/día Dosis mínima 25 mg/día
	Gabapentina n:20 Dosis mínima: 300 mg/día Dosis máxima: 2400 mg/día

Para enfermedad pulmonar encontramos dosis altas de pregabalina y gabapentina

Tabla n.17 Prescripción de gabapentinoides en trastorno de abuso de sustancias

Consumo de sustancias de abuso	OH, tabaco, cocaína, cannabinoides, sedantes, opioides n.90 prescripciones	Recomendación de la literatura
	n.78 prescripciones Dosis máxima 600 mg/día: n.2 prescripciones Dosis mínima 25 mg/día	Vigilar por riesgo de abuso con dosis mayores de 600 mg/día
	Gabapentina n. 12 prescripciones Dosis máxima 2400 mg/día Dosis mínima 300 mg/día n.2 prescripciones con dosis mayores de 1800	Riesgo de abuso con dosis mayores de 1800 mg/día.

Para pacientes con factores de riesgo para abuso se encontraron dosis altas de gabapentina en un porcentaje muy bajo.

Tabla n.18 Prescripción de gabapentinoides en dolor musculoesquelético

Dolor musculoesquelético	n. 35830 prescripciones	Patologías con dosis máxima
	Pregabalina n.32830 prescripciones (91 %) * Dosis máxima 1200 mg/día Dosis mínima 25 mg/día	Osteoartrosis Poliartritis Trastorno de disco vertebral
	Gabapentina n.3035 prescripciones (8,4%) * Dosis mínima: 300 mg/día Dosis máxima: 3600 mg/día	Osteoartrosis Trastorno de disco vertebral

*% de prescripción por cada categoría.

Se encontraron dosis altas de pregabalina y gabapentina. Predomina la patología articular y de columna.

Tabla n.19 Prescripción de gabapentinoides en dolor neuropático

Dolor Neuropático	n.71923 prescripciones	Patologías con dosis máxima
	Pregabalina n.59820 prescripciones (83,17 %) * Dosis máxima 2400 mg/día Dosis mínima 25 mg/día	Causalgia, ECV, lumbago con ciática, neuropatía, polineuropatía, plexopatía.

	Gabapentina n.12103 prescripciones (16 %) * Dosis mínima: 300 mg/día Dosis máxima: 4800 mg/día Mas de 1800-4800 mg/día: n 502	Causalgia, lumbago con ciática, neuralgia del trigémino, enfermedad neurodegenerativa
--	--	---

*% de prescripción por cada categoría.

Se encuentran dosis muy altas de pregabalina y gabapentina para dolor neuropático.

Tabla n.20 Prescripción de gabapentinoides en síndromes convulsivos

Epilepsia, síndromes convulsivos	n.1404 prescripciones
	Pregabalina n.443 prescripciones (31 %) * Dosis máxima 900 mg/día Dosis mínima 25 mg/día
	Gabapentina n.961 prescripciones (68,4%) * Dosis mínima: 300 mg/día Dosis máxima: 3600 mg/día

*% de prescripción por cada categoría. La mayor prescripción es con gabapentina, encontrando dosis altas de los 2 gabapentinoides.

Tabla n.21 Prescripción de gabapentinoides en dolor oncológico

Dolor oncológico	n.4637 prescripciones	Patologías con dosis máxima
	Pregabalina n.4221 prescripciones (91 %) * Dosis máxima 1800 mg/día Dosis mínima 25 mg/día	Mieloma múltiple, tumores de cabeza y cuello, óseos, medula ósea, próstata, mama.
	Gabapentina n.416 prescripciones (8,9%) * Dosis mínima: 300 mg/día Dosis máxima: 3600 mg/día	Tumor de Burkitt. Linfoma no Hogdkin, tumores óseos, ca de recto, cervix, próstata.

*% de prescripción por cada categoría.

Las dosis altas de pregabalina y gabapentina están relacionadas con diagnósticos de dolor oncológico óseo, neoplasia hematológica y tumores perineales.

Tabla n.22 Prescripción de gabapentinoides en dolor agudo

Dolor Agudo	n.3479 prescripciones	Patologías con dosis máxima
	Pregabalina n.2999 prescripciones (86,2%) *	Fracturas miembro superior, trauma medula espinal, síndrome pos laminectomía.

	Dosis máxima 2250 mg/día Dosis mínima 25 mg/día Mas de 600 mg-2250 mg/día n:42	
	Gabapentina n.480 prescripciones prescripciones (13,7%) * Dosis mínima: 300 mg/día Dosis máxima: 3600 mg/día Mas de 600-3600 mg/día n: 18	Síndrome poslaminectomía, secuelas fractura de columna, síndrome medular, amputación muñeca y mano.

*% de prescripción por cada categoría

En dolor agudo encontramos dosis máximas empleadas para síndrome pos laminectomía, síndrome medular y fracturas.

Tabla n. 23 Prescripción de gabapentinoides en patologías de prescripción en etiqueta

En etiqueta	n.12365 prescripciones	Patologías con dosis máxima
	Pregabalina n.10771 prescripciones (87,1%) * Dosis máxima 2700 mg/día n.1 prescripciones Dosis mínima 25 mg/día + de 600-2700 n.117 prescripciones	Neuropatía diabética, neuralgia pos herpética y trastorno de ansiedad.
	Gabapentina n:1594 (12,89%) * Dosis mínima: 300 mg/día Dosis máxima: 3600 mg/día	Neuropatía diabética

*% de prescripción por cada categoría

Se encuentran dosis altas de gabapentina y pregabalina, predomina en patologías como neuropatía diabética y pos herpética.

Tabla n.24 Prescripción de gabapentinoides en patologías en etiqueta

En etiqueta Patologías	n. de prescripciones	Pregabalina a dosis máx.	Pregabalina a dosis mín.	Gabapentina a dosis máx.	Gabapentina a dosis mín.
---------------------------	----------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Neuropatía diabética	6481	1200 mg/día	25 mg /día	3600 mg/día	300 mg/día
Neuralgia post herpética	3052	1200 mg/día	25 mg/día	3200 mg/día	300 mg/día
Síndrome medular	372	600 mg/día	25 mg/día	3600 mg/día	300 mg/día
Trastorno de ansiedad y depresión	2444	2700 mg/día	25 mg/día	2400 mg/día	300 mg/día

Se encuentran dosis altas de pregabalina para neuropatía diabética, y pos herpética, excepto para trastorno de ansiedad y dosis altas de gabapentina en todas las patologías. La dosis máxima de pregabalina recomendada es 600 mg y de gabapentin 1800 a 2400 mg/ día.

Tabla n.25 Prescripción de gabapentinoides en cefalea

Cefaleas	n.831 prescripciones	Patologías con dosis máxima
	Pregabalina n.560 prescripciones (64,2%) * Dosis máxima 1200 mg/día Dosis mínima 25 mg/día + de 600mg-1200 mg n:17	Cefalea en racimos, migraña, cefalea a tensión.
	Gabapentina n.271 prescripciones (32,6%) * Dosis mínima: 300 mg/día Dosis máxima: 2400 mg/día Mas de 1800-2400: n 1	Migraña.

*% de prescripción por cada categoría

Se encuentran dosis máximas de pregabalina y gabapentina en relación al diagnóstico de migraña.

Tabla n.26 Prescripción de gabapentinoides en síndromes de sensibilización central

síndromes de sensibilización central	n.30059 prescripciones	Patologías con dosis máxima
	Pregabalina n.27223 prescripciones (90,5%) * Dosis máxima 3300 mg/día	Dolor crónico intratable, fibromialgia.

	Dosis mínima 25 mg/día + de 600 mg a 3300 mg/día n:235	
	Gabapentina n.2836 prescripciones (9,4%) * Dosis mínima: 300 mg/día Dosis máxima:3600 mg/día Mas de 1800-3600 mg/día n: 116	Dolor crónico intratable, fibromialgia, síndrome colon irritable.

*% de prescripción por cada categoría

La mayoría de la prescripción se observa es con pregabalina encontrando dosis mayores de 600 mg/día para patologías como fibromialgia. Y se encuentran dosis altas en dolor crónico y síndrome de intestino irritable para gabapentina.

Tablan.27 Prescripción gabapentinoides síndromes de sensibilización central

Síndromes	n. de prescripciones	Prega/ dosis máx.	Prega/dosis mín.	Gaba/ dosis máx.	Gaba/ dosis mín.
Fibromialgia	13741	3300 mg/día	25 mg /día	2400 mg/día	300 mg/día
Síndrome colon irritable	88	600 mg/día	25 mg/día	2400 mg/día	300 mg/día
Dolor pélvico	84	450 mg/día	25 mg/día	1200 mg/día	600 mg/día
Vaginitis- vulvovaginitis	7	300 mg/día	50 mg/día	1200 mg/día	300 mg/día
Cistitis intersticial- uretritis	9	300 mg/día	150 mg/día	0	0
Dolor ATM*	7	150 mg/día	50 mg/día	0	0
Dolor crónico	15734	2250 mg/día	25 mg /día	3600 mg/día	300 mg/día
Trastorno de estrés postraumático	1	0	50 mg/día	0	0
Trastorno somatomorfo	388	900 mg/día	25 mg/día	1200 mg/día	300 mg/día

*ATM articulación temporomandibular.

De los síndromes de sensibilización central se evidencian dosis altas de pregabalina para fibromialgia, dolor crónico y trastornos somatomorfos. Y dosis altas de gabapentina para fibromialgia y dolor crónico. Para colon irritable, dolor pélvico, cistitis intersticial-uretritis y

disfunción de ATM se encuentran dosis terapéuticas. Para trastorno de estrés pos traumático se encuentran dosis bajas.

Tabla n.28 Prescripción de gabapentinoides en patologías no clasificadas en grupos anteriores

Patologías clasificadas	n.97721 prescripciones
	Pregabalina n.83281 prescripciones (85,2%) * Dosis máxima 2475 mg/día Dosis mínima 25 mg/día Mas de 600 mg n. 704
	Gabapentina n.14440 prescripciones (14,7 %) * Dosis mínima: 100 mg/día Dosis máxima: 4800 mg/día Mas de 1800 mg/día n. 540

*% de prescripción por cada categoría

En las patologías no clasificadas como indicaciones en etiqueta y en ninguna de las categorías anteriores, se encontró un porcentaje alto del total de la prescripción de gabapentinoides (37,1 %) con dosis altas de pregabalina y gabapentina

7.7. Interacciones de riesgo

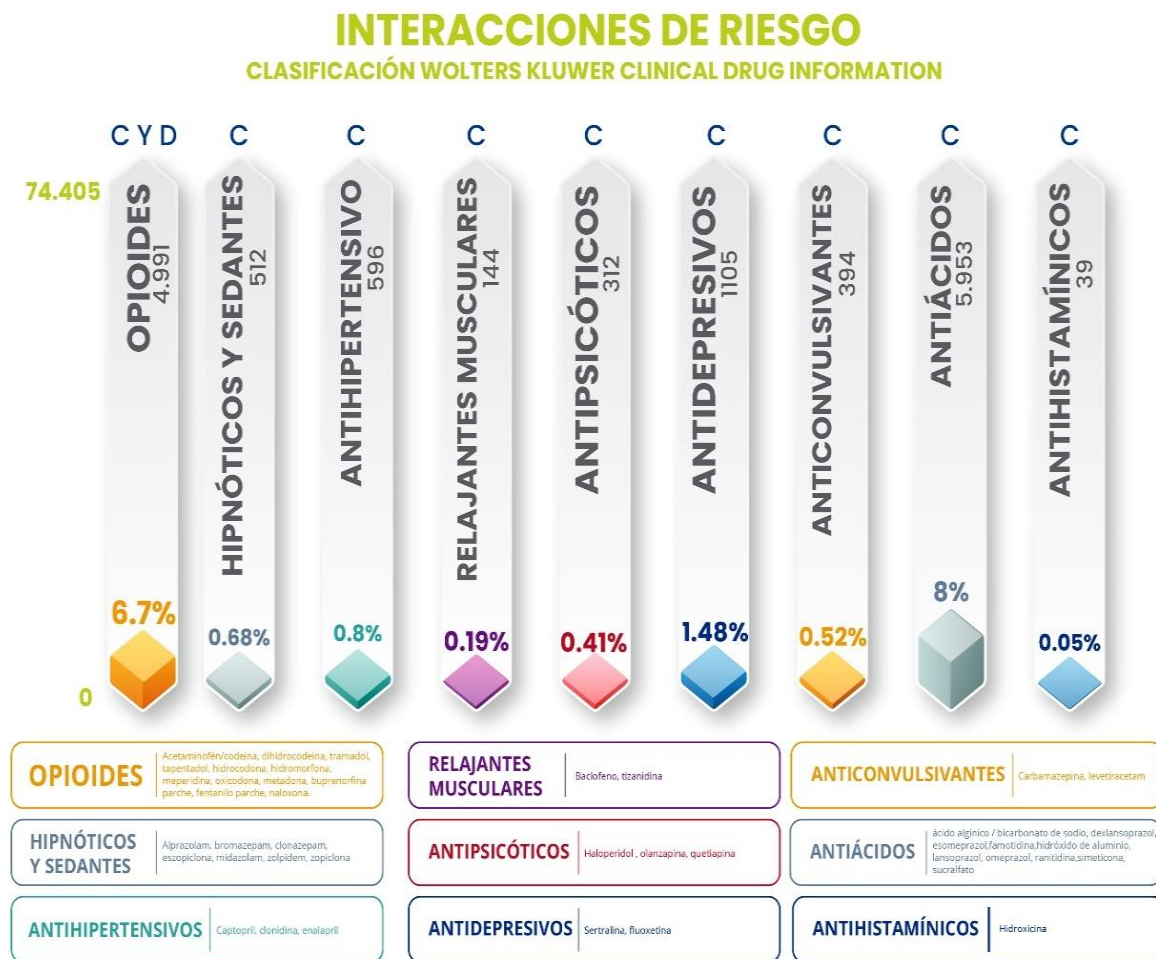


Figura 5. Interacciones de riesgo: La categoría C de Wolters Kluwer corresponde a dos agentes que pueden interactuar, si el beneficio supera el riesgo, se debe controlar la terapia. La categoría D corresponde a medicamentos que interactúan de forma significativa, y se recomienda seguimiento estricto, cambiar dosis, o evaluar tratamiento alternativo. Se hallaron 74405 prescripciones con riesgo de interacciones, de las cuales el 8% (n.5953) corresponde a la categoría C con antiácidos y el 6,7% (n.4991) a la categoría C y D con opioides. El porcentaje más bajo fue para antihistamínicos: 0,05% (n.39) y relajantes musculares: 0,19% (n.144). Elaboración propia

7.8. Médicos prescriptores

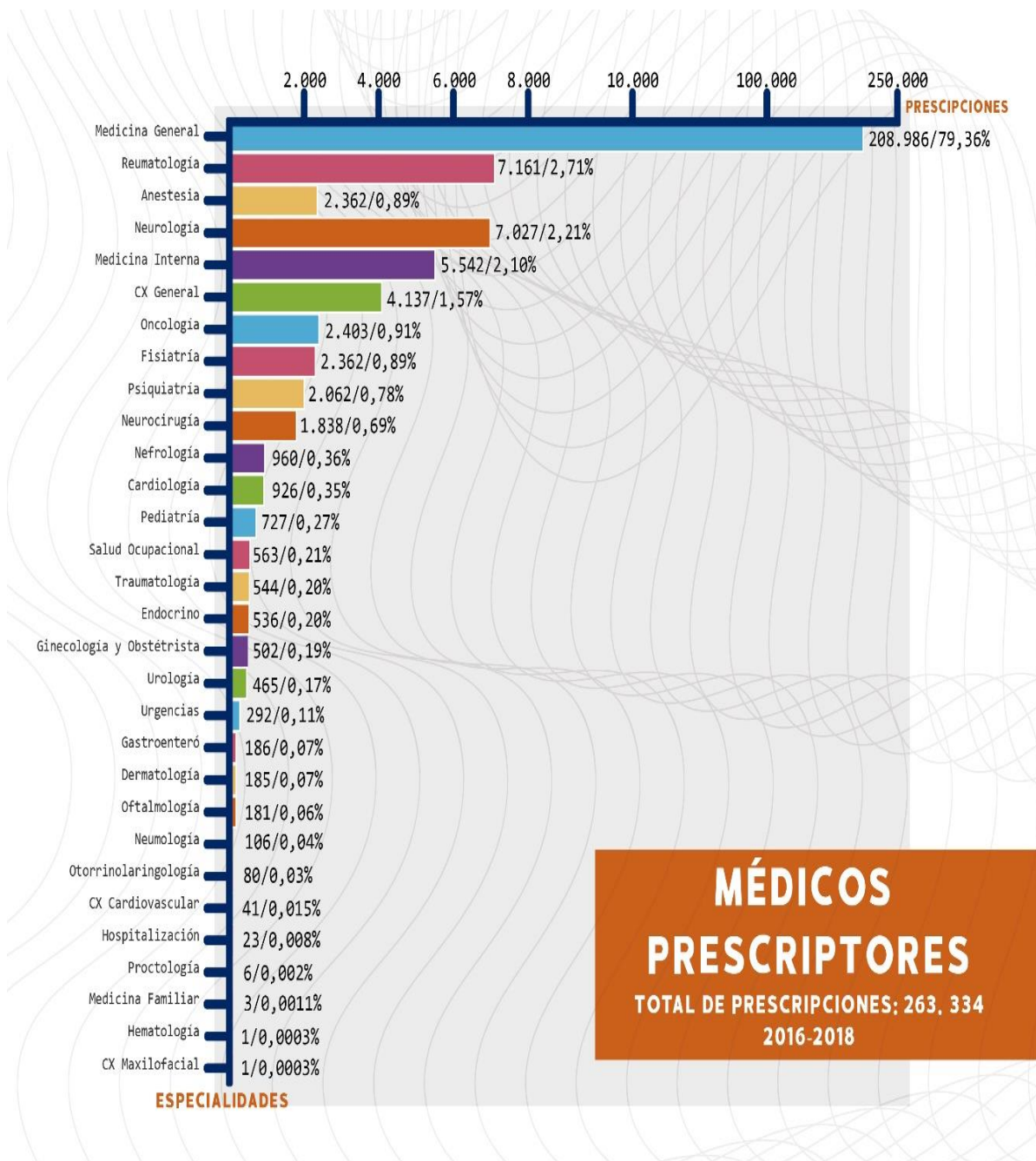


Figura 6. El eje x corresponde al número de prescripciones con porcentaje, el eje de y a los médicos prescriptores. El 79,36% de los gabapentinoides es prescrito por médicos generales, seguido del 2,71% por reumatólogos y en orden decreciente anesestesiólogos, neurólogos, médicos internistas, cirujanos generales, oncólogos, fisiatras y psiquiatras. Elaboración propia

7.9. Uso crónico de gabapentinoides (1 y 3 años)

Se encontraron 1275 prescripciones de 1 año, 2812 prescripciones de 1 a 2 años y 1364 prescripciones de 2 a 3 años. En total 5451 prescripciones de más de un año que corresponden al 2% de la prescripción.

8. Discusión

El incremento de la prescripción del 2016 al 2017 fue del 1,09% similar a la literatura y del 2017 al 2018 fue del 19% que sobrepasa sustancialmente lo reportado en otras series (7-8% anual) (15).

La mayoría de la población prescrita corresponde al género femenino, como lo reportado en estudios de dolor crónico (4), en el rango de edad de 18 a 65 años. Un gran porcentaje (58%) de las prescripciones se encuentra para patologías fuera de etiqueta como son: el dolor musculoesquelético, neuropático no herpético, ni diabético, dolor agudo, dolor oncológico, síndromes de sensibilización central, cefaleas y migraña, epilepsia, enfermedad crónica y farmacodependencia. Solo un 4,6% de la prescripción es para patologías aprobadas (8,9,15,18,19) y el 37,10% no presentan diagnósticos relacionados con dolor neuropático o dolor crónico.

En los diferentes grupos etarios encontramos dosis máximas empleadas de gabapentinoides (17) para patologías como epilepsia (menores de 18 años), diabetes (18-65 años) y osteoartrosis, dolor lumbar, diabetes y neuralgia pos herpética (mayores de 65 años). A pesar de hallar más evidencia de uso de gabapentina para dolor neuropático en niños (23), el 84 % de la prescripción es con pregabalina, no se encontró dosis altas de pregabalina o gabapentina en este grupo etario, aunque no podemos inferir dosis máximas porque no se tuvo en cuenta el peso de los pacientes prescritos, sin embargo, lo recomendado es no exceder los 300 mg/día (21).

Se encuentran dosis máximas de gabapentin (1800 mg día) en el grupo de 18 a 65 años en un 14% de la prescripción de gabapentina, seguido en los mayores de 65 años con dosis altas en un 8,5% de la formulación, lo que puede generar eventos adversos en este grupo etáreo. En cuanto a la pregabalina, encontramos dosis mayores de 600 mg en el 4,5% de la formulación de los pacientes entre 18 y 65 años, para los mayores de 65 años se encontró un porcentaje muy bajo de uso de dosis máximas de pregabalina.

En falla cardíaca no se evidenció uso de más de 150 mg día de pregabalina, encontrando dosis máximas de gabapentina de 1600 mg día. Es importante resaltar que, aunque los estudios no muestran un aumento en la incidencia de falla cardíaca (28), el uso de gabapentinoides puede aumentar el edema y empeorar los síntomas.

En pacientes con enfermedad renal crónica se encontraron dosis de hasta 900 mg día, con una recomendación de la literatura de no sobrepasar 300 mg/día con tasas de filtración glomerular menores de 60 (21)(22). En insuficiencia renal estadio V, se encontraron prescripciones máximas de 300 mg día de pregabalina (recomendación 75 mg día) (21,26).

Los pacientes con cirrosis hepática y hepatopatía no reportaron sobredosificación de pregabalina ni gabapentina (24)

En pacientes con enfermedad pulmonar se encontraron dosis máximas que podrían contribuir a la presentación de efectos adversos.(43)

En los pacientes con factores de riesgo para abuso (38,39) (con antecedentes de consumo alcohol, benzodiacepinas, cocaína, tabaco, opioides y cannabis), no se encontraron dosis mayores de 600 mg de pregabalina, aunque si de gabapentina en un porcentaje bajo (4,4% de esta categoría).

Las interacciones clasificadas como categoría C y D que requieren vigilancia (8,18), se encontraron en un 28% de la prescripción total. La más prevalente es con el grupo de medicamentos antiácidos (8%) que combinados podrían disminuir la absorción y efectividad del medicamento, seguido de la interacción con opioides (6,7%) que podrían ocasionar depresión del sistema nervioso central y generar un desenlace fatal(15).

La mayoría de las prescripciones corresponde a los médicos generales (79,36%), lo que plantea la necesidad de formación en dolor y sus características desde el pregrado.

En cuanto al acceso al medicamento en la figura 6 que corresponde al mapa de distribución geográfica, el área de prescripción se concentra en algunos departamentos, encontrando áreas del país sin ninguna prescripción, lo que podría estar en relación al estado de arte del manejo de dolor neuropático en Colombia, sin embargo, esto está relacionado al área de cobertura de las 3 EPS utilizadas en el estudio.

9. Conclusiones

- Se evidencia un aumento exponencial de uso de gabapentinoides como lo reporta la literatura con predilección por la pregabalina. A pesar de no encontrar suficiente evidencia de prescripción de pregabalina en pacientes pediátricos, este medicamento es el más usado en este grupo etario. En el grupo de 18 a 65 años se encuentra la mayor prescripción siendo las patologías fuera de etiqueta la indicación más frecuente (58%). En este rango de edad se encontró el mayor porcentaje de dosis altas de pregabalina (4,5% del total de prescripción por grupo etáreo) y el mayor porcentaje de dosis altas de gabapentina (14%).
- Se documentan dosis altas (mayores de 600 mg/día) de pregabalina en menores de 18 años para patologías como epilepsia, dolor oncológico y neuropático. No se encontraron dosis máximas de gabapentina, aunque la recomendación es no exceder 300 mg día y se encontraron dosis de hasta 450 mg día.
- Se encontraron dosis altas de pregabalina en el grupo de 18 a 65 años para patologías como causalgia, diabetes, esclerosis múltiple, dolor crónico intratable, fibromialgia, epilepsia, tumor testicular, y vasculitis reumatoide. Dosis altas de gabapentina (más de 1800 mg día) para Osteoartrosis, causalgia, diabetes, estenosis canal lumbar, fibromialgia y lumbago con ciática.
- En pacientes mayores de 65 años la mayor prescripción es con pregabalina encontrando dosis máximas para patologías como osteoartrosis, diabetes mellitus, neuralgia post herpética, fibromialgia, lumbalgia, radiculopatía, neuralgia del trigémino y cáncer de mama.

- El exceder las dosis de los gabapentinoides no mejora la efectividad del medicamento y expone al paciente a efectos adversos y en pacientes susceptibles al mal uso.
- Se encontró que el 28% de las prescripciones tenían interacciones de riesgo en la categoría C de Wolters Kluwer que corresponde a dos agentes que pueden interactuar, pero que el beneficio supera el riesgo y se debe controlar la terapia y en la categoría D que corresponde a medicamentos que interactúan de forma significativa, por esto es necesario conocer la farmacocinética y la farmacodinamia de estos medicamentos.
- Contrario a lo que sucede en estados donde existe regulación de la prescripción (Minnesota, Ohio, Virginia, Kentucky, y en países como Escandinavia, Reino Unido y Alemania), no se encontraron dosis altas de gabapentina y pregabalina en pacientes con factores de riesgo para abuso.
- Pacientes con enfermedad renal crónica no se encuentran recibiendo el medicamento ajustado a la función renal, por otra parte, en pacientes con falla cardiaca no hay evidencia de que la prescripción de gabapentinoides empeore el cuadro clínico, pero sí podrían aumentar los edemas. Los pacientes con hepatopatía no reportan sobredosificación.
- En cuanto a los médicos prescriptores un gran porcentaje son médicos generales. La formación en pregrado de dolor es escasa, lo que indica la necesidad de formación de todos nuestros médicos en atención básica para el adecuado manejo de dolor neuropático y una adecuada prescripción.
- La mayoría de las prescripciones se encuentran en orden decreciente en: Cundinamarca (Bogotá, Chía, Funza, Fusagasugá, Soacha, Zipaquirá) Risaralda (Pereira), Antioquia (Medellín, Rionegro), Valle del cauca, Caldas (Manizales Cauca (Popayán, Puerto tejada). El mapa de distribución geográfica presenta áreas sin prescripción lo que refleja el acceso a tratamientos para dolor neuropático en Colombia.
- En comparación con la literatura en nuestro país no se encuentran prescripciones que sugieran un abuso o un inadecuado manejo de la prescripción de gabapentinoides.
- Se encontró un uso crónico de gabapentinoides, faltan estudios para determinar si es están relacionados con deterioro cognitivo para establecer políticas de prescripción en cuanto a tiempo de uso.

10. Referencias

1. Hernández JJ MC. Dolor, el quinto signo vital. Segunda edición. Universidad del Rosario 2011. 19-41. p.
2. Cohen M, Quintner J, Rysewyk S Van. Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. Pain reports 2018;3:1–7.
3. Finnerup NB(1), Jensen 13) TS(1, Lund K(1), Attal 3) N(2, Haroutounian S(4), McNicol E(5), et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol [Internet]. 2015 Jan 1;14(2):162–73.
4. Guerrero, A, Liñero MGL. VIII Estudio Nacional de Dolor 2014 Prevalencia de dolor crónico en Colombia. Asociacion colombiana para el estudio de dolor. 2014. p. 1–44
5. Ricardo D, Felipe M. Dolor crónico nociceptivo y neuropático en población adulta de Manizales (Colombia) / Chronic nociceptive and neuropathic pain in adult population in Manizales (Colombia). Acta Medica Colomb VO - 36 [Internet] 2011;(1):10–7
6. Machado-Alba JE, Calvo-Torres LF, García-Betancur S, Aguirre-Novoa A, Bañol-Giraldo AM. Drug utilisation study in patients receiving antiepileptic drugs in Colombia. Neurologia [Internet]. 2016 Mar 1;31(2):89–96.
7. Schjerning O, Pottegård A, Damkier P, Rosenzweig M, Nielsen J. Use of Pregabalin - A Nationwide Pharmacoepidemiological Drug Utilization Study with Focus on Abuse Potential. Pharmacopsychiatry. 2016.p155-161
8. Chiappini S(1), Schifano F(2). A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. CNS Drugs [Internet]. 2016 Jul 1;30(7):647–54.
9. Savica 2,3) R(1, Musolino R(2), Beghi E(3), Mazzaglia G(4), Innocenti F(4), Brignoli O(4), et al. Prescribing patterns of antiepileptic drugs in Italy: A nationwide population-based study in the years 2000-2005. Eur J Neurol [Internet]. 2007 Dec 1;14(12):1317–21.
10. Lexicomp I. Gabapentin:Drug information. up to date. 2017.
11. Lexicomp I. Pregabalina:Drug information. up to date. 2017.
12. IASP. Epidemiology Global year against neurophatic pain. International Association for the Study of Pain .Epidemiology of Neuropathic Pain: How Common is Neuropathic Pain, and What Is Its Impact? [Internet]. web. 2014. p. 1–2. Available from: <https://www.iasp-pain.org/GlobalYear/NeuropathicPain>
13. American Society of Health System Pharmacists I. Gabapentin. DynaMed EBSCO Information Services EBSCO Information Services. 2016
15. Shanthanna H, Rajarathinam M, AlAmri R, Kamath S, Thabane L, Bhandari M, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review

and meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. Vol. 14, Plos Medicine 2017. p. 1–21.

16. Asomaning K(1), Abramsky S(1), Liu Q(1), Zhou X(1), Sobel RE(1), Watt S(2). Pregabalin prescriptions in the United Kingdom: A drug utilisation study of the Health Improvement Network (THIN) primary care database. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2016 May 1;70(5):380–8.
17. Boden R, Boden R, Wettermark B, Brandt L, Kieler H. Factors associated with pregabalin dispensing at higher than the approved maximum dose [Internet]. Vol. 70, *European Journal Of Clinical Pharmacology*. 2014. p. 197–204.
18. Jonatan V, Laura C, Carlos C, Nicolás M, José C, Carlos S. Prevalencia de infección por VIH en Bogotá, D.C., Colombia, en 2012. Caracterización por localidades / HIV. *Rev la Fac Med VO* - 64 [Internet]. 2016;(4):609.
19. Carvajal Carlos GE. Visión de la neuralgia pos herpética, bajo la luz de la evidencia actual. *Revista Oficial asociación colombiana para el estudio de dolor*. 2011;9–15.
20. Lopera-Medina MM. La enfermedad renal crónica en Colombia: necesidades en salud y respuesta del Sistema General de Seguridad Social en Salud. *Chronic Kidney Dis Colomb Heal Needs Response Gen Syst Soc Secur Heal* [Internet]. 2016 Jan;15(30):212–33.
21. Lexicomp I. Pregabalina: Drug information. up to date. 2017.
22. American Society of Health System Pharmacists I. Pregabalin. DynaMed EBSCO Information Services EBSCO Information Services. 2011.
23. Vondracek P(1), Oslejskova H(1), Kepak T(2), Mazanek P(2), Sterba J(2), Rysava M(3), et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2009 Jul 1;13(4):332–6.
24. Quintero-Castellanos M. Lesión hepática inducida por el uso de pregabalina. Reporte de caso. *Rev Colomb Anesthesiol* [Internet]. 2017;45(4):349–52.
25. Shimizu T, Yoshida T, Kitamura K, Hamada O. Disturbance of consciousness and involuntary movements caused by pregabalin. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2012
26. Reyes-Molón L, Gallego-Deike L. Pregabalin as a probable cause of thrombocytopenia: Presentation of two clinical cases and review of literature. *Actas Esp Psiquiatr* [Internet]. 2014 Jan 1;42(1):39–40.
27. Blum A(1), Simsolo C, Tatour I. Hyponatremia and confusion caused by pregabalin. *Isr Med Assoc J* [Internet]. 2009 Nov 1;11(11):699–700.
28. Ho JM, Tricco AC, Perrier L, Chen M, Juurlink DN, Straus SE. Risk of heart failure and edema associated with the use of pregabalin: a systematic review. *Syst Rev* [Internet]. 2013 Jan 1;2:25.
29. Inoue A, Sawada Y, Ohmori S, Omoto D, Haruyama S, Yoshioka M, et al.

Maculopapular type drug eruption caused by pregabalin: A case and literature review. *Allergol Int* Vol 65, Iss 3, Pp 351-352 VO - 65 [Internet]. 2016;(3):351.

30. Calabro RS, De Luca R, Pollicino P, Bramanti P. Anorgasmia during pregabalin add-on therapy for partial seizures [Internet]. Vol. 15, *EPILEPTIC DISORDERS*. p. 358–61.
31. Kamel JT, D'Souza WJ, Cook MJ. Severe and disabling constipation: An adverse effect of pregabalin. *Epilepsia* [Internet]. 2010 Jan 1;51(6):1094–6.
32. Elliott SP, Burke T, Smith C. Determining the Toxicological Significance of Pregabalin in Fatalities [Internet]. Vol. 62, *JOURNAL OF FORENSIC SCIENCES*. p. 169–73.
33. Olaizola I, Ellger T, Young P, Bösebeck F, Evers S, Kellinghaus C. Pregabalin-associated acute psychosis and epileptiform EEG-changes. *Seizure* [Internet]. 2006 Apr 1;15(3):208–10.
34. Kaufman 2,3) KR(1, Struck PJ(2). Gabapentin-induced sexual dysfunction. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2011 Jul 1;21(3):324–6.
35. Mersfelder TL(1), Nichols WH(2). Gabapentin: Abuse, Dependence, and Withdrawal. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2016 Mar 1;50(3):229–33.
36. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs*. 2017;77(4):403–26.
37. Parsons G. Guide to the management of gabapentinoid misuse. 2018;(April):25–30.
38. Salimzade A, Hosseini-Sharifabad A, Rabbani M. Comparative effects of chronic administrations of gabapentin, pregabalin and baclofen on rat memory using object recognition test. *Res Pharm Sci*. 2017;12(3):204–10.
39. Salat K, Malikowska N, Podkowa A, Gdula-Argasinska J, Lipkowska A, Librowski T. Effect of pregabalin on contextual memory deficits and inflammatory state-related protein expression in streptozotocin-induced diabetic mice [Internet]. Vol. 389, *Naunyn-schmiedeberg's archives of pharmacology*. p. 613–23.
40. Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. The adverse event profile of pregabalin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. Vol. 52, *EPILEPSIA*. 2011. p. 826–36.
41. Kong H. Riesgos , Costos y Beneficios. Declaración de helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos .Asociacion medica mundial 2013
42. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Minist Salud y Protección Soc República Colomb. 1993;1993(Octubre 4):1–19.
43. Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2017;27(12):1185–215.

