

¿Tiene fundamento la combinación de gabapentina y pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático? Una revisión narrativa crítica

Does the combination of gabapentin and pregabalin have a rationale in the treatment of neuropathic pain? A critical narrative review

ANTONIO ALCÁNTARA-MONTERO 

Centro de Salud Trujillo, Consultorios de Herguijuela/Conquista de la Sierra, Cáceres, España

RESUMEN

El dolor neuropático es una entidad de manejo complejo y, aunque gabapentina y pregabalina se emplean como alternativas de primera línea, su uso combinado no está respaldado por ninguna guía clínica ni por evidencia sólida. El objetivo de esta revisión narrativa crítica fue analizar la plausibilidad farmacológica, la evidencia clínica disponible y las implicaciones prácticas de dicha combinación. Se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus y Google Scholar, complementada con literatura gris y referencias cruzadas. La búsqueda identificó únicamente un ensayo clínico aleatorizado reciente con importantes limitaciones metodológicas, junto con un número muy reducido de estudios preliminares de baja calidad. En conjunto, la evidencia disponible sigue siendo escasa, heterogénea y metodológicamente limitada. Los datos actuales muestran una plausibilidad farmacológica reducida, señales clínicas débiles y un riesgo documentado de toxicidad aditiva, lo que impide considerar esta combinación como una estrategia basada en evidencia y restringe su posible uso a casos refractarios muy seleccionados y bajo estrecha supervisión.

Palabras clave: Dolor neuropático. Gabapentina. Pregabalina. Gabapentinoides. Terapia combinada. Sinergia farmacológica.

ABSTRACT

Neuropathic pain is a complex condition to manage, and although gabapentin and pregabalin are used as firstline alternatives, their combined use is not supported by clinical guidelines or robust evidence. The aim of this critical narrative review was to examine the pharmacological plausibility, available clinical evidence, and practical implications of this combination. A comprehensive search was conducted in PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, and Google Scholar, supplemented by grey literature and crossreferenced sources. The search identified only one recent randomized clinical trial with substantial methodological limitations, alongside a very small number of preliminary, lowquality studies. Overall, the available evidence remains scarce, heterogeneous, and methodologically weak. Current data indicate limited pharmacological plausibility, weak clinical signals, and a documented risk of additive toxicity, preventing this combination from being considered an evidencebased strategy and restricting its potential use to highly selected refractory cases under close clinical supervision.

Keywords: Neuropathic pain. Gabapentin. Pregabalin. Gabapentinoids. Combination therapy. Pharmacological synergy.

Correspondencia:

Antonio Alcántara-Montero

E-mail: a.alcantara.montero@hotmail.com

0214-0659 / © 2026 Dolor® Investigación, Clínica & Terapéutica. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recibido: 04-01-2026

Aceptado: 14-01-2026

DOI: 10.24875/DOL.M26000039

Disponible en internet: 20-05-2026

DOLOR. 2026;41(2):38-46

www.dolor.es

INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático (DN) constituye uno de los mayores desafíos clínicos contemporáneos. Su prevalencia en la población general se estima entre el 6 y el 10%, y se asocia a una notable carga funcional, emocional y social¹. La literatura coincide en que se trata de una entidad compleja y heterogénea, con una respuesta terapéutica limitada: menos del 50% de los pacientes logra un alivio clínicamente significativo con los tratamientos disponibles^{2,3}.

En España, el DN es un motivo de consulta habitual tanto en Atención Primaria como en las Unidades de Dolor. Su abordaje sigue siendo un reto debido a la variabilidad etiológica, la coexistencia de mecanismos periféricos y centrales y la frecuente comorbilidad (insomnio, ansiedad, depresión, deterioro funcional). A ello se suman las elevadas tasas de infradiagnóstico e infratratamiento descritas en múltiples estudios^{4,5}.

En el tratamiento del DN, pocas cuestiones suscitan tanta discusión, a menudo no explicitada, como la comparación entre gabapentina y pregabalina. Ambas moléculas pertenecen a la misma clase farmacológica, comparten dianas y mecanismos de acción, y ocupan posiciones relevantes tanto en las guías clínicas internacionales como en las recomendaciones nacionales⁵. No obstante, su utilización en la práctica asistencial se ve modulada por matices farmacocinéticos y farmacodinámicos, preferencias del prescriptor, inercias terapéuticas y, en ocasiones, decisiones que responden más a la experiencia clínica acumulada que a una evidencia verdaderamente robusta.

En este terreno ambiguo, donde la evidencia científica coexiste con la experiencia clínica acumulada, emerge de forma recurrente una cuestión de indudable relevancia: ¿tiene fundamento la combinación de gabapentina y pregabalina en el tratamiento del DN? No se trata de un interrogante menor. Su abordaje requiere revisar críticamente la evidencia disponible, considerar el posicionamiento de las principales guías nacionales e internacionales, analizar los escasos estudios que han evaluado esta estrategia terapéutica y, sobre todo, contextualizar la combinación en un ámbito caracterizado por una eficacia globalmente modesta y una frustración clínica no infrecuente.

RECOMENDACIONES NACIONALES E INTERNACIONALES Y CONTROVERSIAS EN TORNO AL USO DE GABAPENTINA Y PREGABALINA

Las principales guías clínicas nacionales e internacionales coinciden en situar a la gabapentina y la pregabalina como fármacos de primera línea en el tratamiento del DN. Durante la última década, los documentos emitidos por sociedades científicas europeas, norteamericanas y nacionales han mantenido una posición consistentemente estable: ambos ligandos $\alpha 2\delta$ deben considerarse alternativas terapéuticas equivalentes, con eficacia demostrada en las neuropatías periféricas más prevalentes y perfiles de seguridad globalmente aceptables. Ninguna de estas guías contempla su uso combinado, y ninguna revisión sistemática ha identificado ensayos clínicos diseñados para evaluar dicha estrategia, lo que subraya la ausencia de evidencia que respalde esta práctica⁶⁻¹¹.

En este contexto, la actualización de las recomendaciones del Grupo de Interés Especial en DN de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*NeuPSIG*, por sus siglas en inglés, *Special Interest Group on Neuropathic Pain*) publicada en 2025 constituye probablemente el análisis más exhaustivo disponible sobre el tratamiento del DN. Con más de 48.000 pacientes incluidos en 313 ensayos, el documento sitúa a gabapentina y pregabalina dentro de la misma clase farmacológica –ligandos $\alpha 2\delta$ – y las recomienda como alternativas de primera línea, sin establecer diferencias jerárquicas relevantes entre ellas. Sin embargo, lo más elocuente no es lo que el informe afirma, sino lo que no puede afirmar. Entre cientos de ensayos revisados, no aparece ni un solo estudio clínico que haya evaluado la combinación de gabapentina y pregabalina. No se describen posibles sinergias, no se proponen proporciones de dosificación, ni se identifican contextos clínicos en los que esta estrategia haya sido formalmente investigada. Esta ausencia sistemática de datos no es un vacío anecdótico, sino una señal metodológica contundente: la evidencia disponible apunta a que gabapentina y pregabalina deben entenderse como alternativas intercambiables dentro de una misma clase terapéutica, no como fármacos complementarios susceptibles de combinarse¹².

En esta misma línea, el metaanálisis de Mayoral et al. –con más de 3.300 pacientes– refuerza esta interpre-

tación al mostrar que pregabalina ofrece resultados clínicos globalmente superiores a los de gabapentina. En concreto, se observa una mayor reducción del dolor, una mejoría más marcada en la calidad de vida, una disminución del número de días con dolor intenso y un incremento de los días sin dolor o con dolor leve. Además, los pacientes tratados con pregabalina presentan una menor necesidad de opioides y una mejor tolerabilidad, con menos efectos adversos gastrointestinales. Sin embargo, al igual que el resto de la literatura comparativa, este análisis se centra exclusivamente en evaluar diferencias entre ambas moléculas, no en su uso combinado. La pregunta que articula la evidencia contemporánea sigue siendo, por tanto, cuál elegir en un escenario clínico determinado, no si deben emplearse de manera conjunta¹³.

En este panorama de consenso internacional, las recomendaciones francesas publicadas en 2020 introducen una divergencia relevante¹⁴. Francia es el único país europeo que sitúa a gabapentina como fármaco de primera línea y relega a pregabalina a una segunda línea de tratamiento. Esta divergencia se explica por varios factores: un corte temporal de la evidencia hasta 2018, periodo en el que gabapentina acumulaba resultados más consistentes; un contexto regulatorio especialmente restrictivo respecto a pregabalina, motivado por preocupaciones sobre su potencial de abuso y su coste; y la influencia del ensayo de Mathieson et al. en ciática –con resultados negativos para pregabalina– en un país donde la radiculopatía representa una causa frecuente de derivación a las Unidades de Dolor^{15,16}.

A esta divergencia francesa se suma un elemento reciente que merece consideración: el metaanálisis de Cordero-García et al., centrado en la eficacia y seguridad de pregabalina en el dolor lumbar. Aunque su ámbito no es estrictamente el DN periférico clásico, el trabajo aporta una síntesis amplia –18 estudios y 5.000 pacientes– que muestra mejoras significativas en dolor, ansiedad, depresión, calidad de vida y calidad del sueño, sin diferencias relevantes en efectos adversos frente a los comparadores. No obstante, la heterogeneidad de los estudios incluidos, la frecuente ausencia de una caracterización precisa del componente neuropático y la mezcla de comparadores activos limitan la aplicabilidad directa de sus resultados al marco de las guías de DN. Más que cuestionar la jerarquización francesa, este metaanálisis subraya la necesidad de distinguir cuidadosamente entre dolor lumbar inespecífico, radiculopatía y DN definido según criterios diagnósticos estandarizados, evitando extrapolaciones que

puedan distorsionar el posicionamiento terapéutico de pregabalina¹⁷.

A pesar de esta diferencia en la jerarquización, incluso las guías francesas coinciden con el resto de los documentos nacionales e internacionales en un punto esencial: ninguna recomienda la combinación de gabapentina y pregabalina. La razón es doble. Por un lado, ambas moléculas comparten mecanismo de acción, lo que reduce de forma considerable la plausibilidad de una sinergia farmacodinámica. Por otro, no existe evidencia clínica que respalde su uso conjunto. La ausencia de estudios no constituye una omisión metodológica, sino el reflejo fiel de un vacío real en la literatura.

En conjunto, el análisis de las recomendaciones nacionales e internacionales permite establecer un marco inequívoco: gabapentina y pregabalina son alternativas dentro de la misma clase farmacológica, intercambiables según el contexto clínico, pero su combinación no forma parte de ninguna pauta terapéutica formalmente respaldada.

DIFERENCIAS FARMACOLÓGICAS: DOS MOLÉCULAS PARECIDAS, PERO NO IDÉNTICAS

Aunque gabapentina y pregabalina comparten un mismo mecanismo de acción –la unión a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje–, sus diferencias farmacocinéticas son marcadas¹⁸.

La gabapentina presenta una absorción no lineal y saturable, mediada por el transportador de aminoácidos neutros de gran tamaño LAT1 (*L-type Amino Acid Transporter 1*). Como consecuencia, su biodisponibilidad disminuye progresivamente a medida que aumenta la dosis, lo que limita la eficacia clínica más allá de ciertos umbrales. Además, muestra un tiempo hasta la concentración máxima (Tmax) más lento y una penetración en el sistema nervioso central (SNC) más gradual, lo que condiciona la necesidad de titulaciones lentas y, en ocasiones, dosis elevadas para alcanzar una respuesta terapéutica adecuada¹⁹.

La pregabalina, por el contrario, se caracteriza por una absorción lineal y completa, con una biodisponibilidad cercana al 90% en todo su rango terapéutico. Su Tmax es más rápido, su entrada en el SNC es más eficiente y su comportamiento farmacocinético es altamente predecible, lo que se traduce en un inicio de acción más rápido y una respuesta clínica más consistente¹⁹.

A estas diferencias entre las formulaciones de liberación inmediata se suma, como elemento novedoso, la disponibilidad en España de la presentación de pregabalina de liberación prolongada. Esta formulación mantiene la farmacocinética lineal característica de la molécula, pero reduce las fluctuaciones plasmáticas y permite una administración en una única toma diaria. El ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado de Dhawan et al. en pacientes con neuropatía diabética dolorosa ha demostrado que la pregabalina de liberación prolongada ofrece una eficacia comparable a la formulación inmediata, con un perfil de seguridad favorable y una exposición sistémica estable a lo largo del día²⁰. Estos hallazgos sugieren que la optimización del tratamiento con pregabalina puede lograrse ajustando la formulación y la pauta, sin necesidad de recurrir a combinaciones con gabapentina, dado que ambas actúan sobre la misma diana farmacológica.

La tabla 1 sintetiza las principales diferencias farmacológicas entre gabapentina y pregabalina, destacando los elementos que condicionan su eficacia, tolerabilidad y manejo clínico.

ESTADO ACTUAL DE LA EVIDENCIA SOBRE LA COMBINACIÓN DE GABAPENTINA Y PREGABALINA

Para analizar la evidencia disponible se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus y Google Scholar, utilizando combinaciones de términos como “gabapentin”, “pregabalin”, “combination therapy”, “dual therapy”, “ $\alpha 2\delta$ ligands” y “neuropathic pain”, complementada con literatura gris, patentes, resúmenes de congresos y referencias cruzadas de revisiones sistemáticas recientes sobre gabapentinoides. Esta búsqueda, que abarcó desde 1990 hasta la actualidad, no identificó ensayos clínicos aleatorizados, estudios prospectivos ni series amplias que evaluaran la combinación de gabapentina y pregabalina hasta la publicación reciente de un único ensayo aleatorizado en neuralgia postherpética, cuyos resultados preliminares sugieren un posible beneficio clínico, pero requieren una interpretación cautelosa. Más allá de este estudio aislado, la evidencia clínica publicada se limita a un conjunto muy reducido de trabajos heterogéneos y de pequeño tamaño, cuya fragmentación refleja más la ausencia de investigación sistemática que la existencia de una línea de conocimiento consolidada sobre la combinación de ambos gabapentinoides.

El primer intento de abordar esta cuestión aparece en 2018, cuando Senderovich y Jeyapragasan publican una revisión narrativa que integra datos preclínicos, un caso clínico aislado y un estudio de transición farmacocinética. Su aportación resulta relevante no por la solidez metodológica de los datos, sino por inaugurar el debate contemporáneo sobre la combinación de gabapentina y pregabalina. Los autores plantean la hipótesis de una posible sinergia apoyándose en modelos animales y en la ausencia de interacciones farmacocinéticas significativas, pero reconocen de forma explícita que la evidencia clínica es insuficiente y que el riesgo de toxicidad aditiva limita cualquier recomendación. Su mensaje final es prudente: la combinación podría considerarse únicamente en situaciones refractarias, nunca como una estrategia de primera línea²¹.

Cinco años después, Chow et al. publican una pequeña serie de dos casos en veteranos con neuropatía refractaria. En ambos pacientes, la adición de dosis muy bajas de pregabalina a gabapentina se asocia a una mejoría clínica que los autores interpretan como potencialmente sinérgica. Resulta especialmente llamativo que las dosis empleadas –25 mg dos o tres veces al día– suelen ser insuficientes para generar un efecto clínico relevante en monoterapia, lo que sugiere que el beneficio observado podría atribuirse a la combinación. Sin embargo, la ausencia de grupo control, el tamaño muestral meramente anecdótico y la falta de análisis de factores de confusión impiden extraer conclusiones sólidas. Este estudio aporta una señal clínica interesante, pero no constituye evidencia²².

En contraste, el caso descrito por Ghayur en 2021 introduce un elemento crítico: la posibilidad de daño. Una paciente con neuropatía diabética desarrolló sedación intensa, mareo, fatiga y ataxia tras recibir ambos fármacos de forma concomitante, en un contexto de duplicación terapéutica inadvertida. La suspensión de pregabalina resolvió los síntomas. Este caso ilustra dos aspectos fundamentales: primero, que la combinación puede generar una toxicidad aditiva clínicamente relevante; y segundo, que en la práctica clínica real la coadministración puede surgir no como una estrategia deliberada, sino como un error de prescripción. Además, el autor recuerda que pregabalina presenta una afinidad aproximadamente seis veces mayor por la subunidad $\alpha 2\delta$ que gabapentina, lo que refuerza las dudas sobre la plausibilidad farmacodinámica de una verdadera sinergia²³.

El estudio retrospectivo de Tan et al. constituye el intento más sistemático de evaluar la combinación.

Tabla 1. Diferencias farmacológicas entre gabapentina y pregabalina

Característica	Gabapentina	Pregabalina
Absorción	<ul style="list-style-type: none"> – Es transportada solamente por el transportador LAT1, lo que conlleva una absorción limitada por la dosis, porque se satura este sistema de transporte. – Su absorción sistémica ocurre primariamente en intestino delgado (con mínima absorción colónica): absorción limitada. 	<ul style="list-style-type: none"> – Además del sistema LAT1, cuenta con un mecanismo adicional, lo que permite una absorción casi completa y no saturable. – Su absorción ocurre a lo largo de todo el tracto gastrointestinal (incluyendo el colon). PGB tiene una tasa de absorción máxima 3 veces mayor que GBP
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> – No lineal, su absorción se satura con el incremento de dosis. – Concentración plasmática: <ul style="list-style-type: none"> • Saturable • Lenta, T_{máx}: 1.8- 2,7h • IMPREVISIBLE: no proporcional a las dosis. – Biodisponibilidad: 80% con dosis de 300mg/d, 60% con dosis de 900mg/d y 30% con dosis de 3600 mg/d. 	<ul style="list-style-type: none"> – Lineal en todo su rango de dosis (desde 75mg a 600mg). – Concentración plasmática: <ul style="list-style-type: none"> • No saturable • Rápida, T_{máx}: 0.8-1,4h → penetra de forma rápida en el SNC (lugar de acción) • Previsible: concentración plasmática proporcional a la dosis. – Biodisponibilidad alrededor del 90% en todo el rango de dosis (75mg a 600mg). 90% de la dosis recibida pasa a la sangre.
Ajuste de dosis	<ul style="list-style-type: none"> – Semivida plasmática media de 5 a 7 horas. – Administración: <ul style="list-style-type: none"> • 3v/d <p>Alcanza concentraciones plasmáticas de equilibrio después de 1-2 días de administración</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Semivida plasmática media de 6,3 horas. – Administración: <ul style="list-style-type: none"> • 2v/d: ofrece ventaja en cuanto a que favorece el cumplimiento del tratamiento (adherencia). • 3v/d: ofrece más flexibilidad en caso necesario. <p>Alcanza concentraciones plasmáticas de equilibrio después de 1-2 días de administración</p>
Interacciones farmacológicas	<p>No sufren metabolismo hepático No se unen a proteínas plasmáticas Se eliminan por vía renal, prácticamente inalteradas</p>	
	<p>La biodisponibilidad puede verse disminuida por cualquier agente que disminuya el tiempo de tránsito de GBP en el intestino delgado (por ej. antiácidos que contengan aluminio o magnesio)</p>	<p>Absorción sistémica del 90%: no se ve afectada por agentes que reducen la motilidad gastrointestinal</p>

PGB: pregabalina; GBP: gabapentina; sistema de transporte LAT1: facilita el transporte y la absorción intestinal de GBP y PGB; SNC: sistema nervioso central; T_{máx}: tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima tras la administración del fármaco.

Adaptada de referencias¹⁸⁻¹⁹.

En una cohorte de 15 pacientes con neuralgia postherpética refractaria, la administración conjunta de gabapentina (900 mg/día) y pregabalina (150 mg/día) se asoció a una reducción significativa del dolor, con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, el diseño retrospectivo, la ausencia de grupo control y el tamaño muestral limitado impiden establecer relaciones causales. El estudio sugiere que la combinación podría tener un papel en casos seleccionados, especialmente cuando se emplean dosis submáximas de cada fármaco para minimizar efectos adversos. No obstante, los propios autores reconocen que no puede descartarse un efecto arrastre de la

monoterapia previa y que se requieren ensayos controlados para determinar si existe una verdadera sinergia o simplemente un efecto aditivo²⁴.

Finalmente, un ensayo clínico aleatorizado reciente de Tao et al. evaluó por primera vez la combinación de gabapentina y pregabalina en pacientes con neuralgia postherpética, comparándola exclusivamente con gabapentina en monoterapia. El estudio incluyó a 134 pacientes, asignados a gabapentina sola o a gabapentina más pregabalina a dosis bajas. Tras ocho semanas de tratamiento, el grupo combinado mostró una mayor reducción del dolor (diferencia media de

1,20 puntos en la escala visual analógica, una medida subjetiva de intensidad del dolor ampliamente utilizada en ensayos clínicos) y una mayor tasa de respuesta clínica (74,6 frente a 56,7%), así como descensos más pronunciados en los niveles séricos de IL6, IL1 β y TNF α . No se observaron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos. Sin embargo, su interpretación está limitada por varios aspectos metodológicos: diseño monocéntrico y simple ciego, ausencia de un brazo con pregabalina en monoterapia, uso de dosis bajas de pregabalina, corta duración del seguimiento y falta de evaluación de seguridad a largo plazo. En conjunto, este estudio aporta una señal preliminar de posible beneficio, pero no constituye evidencia suficiente para modificar las recomendaciones actuales; la combinación sigue sin contar con respaldo robusto y, en todo caso, debería reservarse para casos refractarios muy seleccionados y bajo estrecha supervisión clínica²⁵.

La evidencia disponible sobre esta combinación, escasa y metodológicamente heterogénea, se sintetiza en la tabla 2, que recoge los estudios publicados hasta la fecha y sus principales limitaciones.

DISCUSIÓN

La combinación de gabapentina y pregabalina plantea una paradoja conceptual. Desde un punto de vista farmacológico, la plausibilidad de una sinergia es limitada: ambos fármacos comparten diana, mecanismo de acción y perfil de efectos adversos. Las diferencias farmacocinéticas –absorción saturable en el caso de gabapentina y lineal en pregabalina^{18,19}– podrían justificar, en teoría, un efecto complementario, pero no existe evidencia de que estas divergencias se traduzcan en una potenciación clínica significativa. Además, la mayor afinidad de pregabalina por la subunidad $\alpha 2\delta$ sugiere que podría desplazar a gabapentina, reduciendo aún más la probabilidad de un efecto sinérgico real^{18,19}.

Desde una perspectiva clínica, la evidencia disponible tampoco permite establecer conclusiones firmes. A este panorama se suma un ensayo clínico aleatorizado reciente en neuralgia postherpética que sugiere un posible beneficio de la combinación frente a gabapentina en monoterapia. Sin embargo, su diseño monocéntrico y simple ciego, el uso de dosis bajas de pregabalina, la ausencia de un brazo comparador con pregabalina sola y el corto periodo de seguimiento limitan de forma sustancial la solidez

de sus conclusiones²⁵. Más que modificar el marco interpretativo, este estudio aporta una señal preliminar que requiere confirmación mediante ensayos multicéntricos, controlados y metodológicamente más robustos.

Los estudios previos, por su parte, son pequeños, no controlados y vulnerables a múltiples sesgos²¹⁻²⁴. Las señales de beneficio descritas en algunos casos podrían explicarse por efectos placebo, fluctuaciones naturales del DN, optimización de dosis previas o, simplemente, por la atención clínica más estrecha que suele acompañar a los cuadros refractarios^{22,24}. En paralelo, los casos de toxicidad aditiva recuerdan que la combinación no es inocua y que los efectos adversos pueden ser significativos²³, especialmente en pacientes mayores, con comorbilidades o en tratamiento concomitante con otros depresores del SNC.

La práctica clínica real introduce, no obstante, un matiz relevante. En pacientes con DN refractario, cuando las opciones terapéuticas se han agotado y la carga de sufrimiento es elevada, la combinación puede aparecer como un recurso extremo. En estos escenarios, la decisión no se fundamenta en la evidencia, sino en la necesidad clínica. Esta tensión entre la ausencia de datos y la urgencia terapéutica es un fenómeno frecuente en el manejo del dolor crónico, donde la investigación avanza con mayor lentitud que las necesidades de los pacientes.

Por ello, la combinación debe entenderse como una estrategia excepcional, reservada para situaciones muy específicas y siempre bajo supervisión experta. La existencia de un ensayo aleatorizado no implica que la combinación esté recomendada, del mismo modo que la ausencia previa de ensayos no equivaldría a una contraindicación formal. Lo que sí exige es un uso prudente, individualizado y acompañado de una monitorización estrecha. La investigación futura deberá determinar si existe un subgrupo de pacientes que pueda beneficiarse de esta estrategia, si la sinergia observada en modelos animales tiene correlato clínico y cuál sería el ratio óptimo de dosificación en caso de confirmarse un efecto aditivo o sinérgico.

IMPLICACIONES CLÍNICAS: CRITERIOS DE USO, PRECAUCIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Las implicaciones clínicas de la combinación gabapentina-pregabalina deben analizarse desde una

Tabla 2. Resumen de estudios clínicos que han evaluado la combinación gabapentina-pregabalina

Autor Año	Diseño	n	Población	Dosis empleadas	Resultados principales	Limitaciones
Senderovich y Jeyapragasan et al. ²¹ 2018	Revisión narrativa	-	-	-	Revisión de datos preclínicos, un caso aislado en cuidados paliativos y un estudio de transición farmacocinética; plantea hipótesis de sinergia	No aporta evidencia clínica; especulativa; el caso clínico corresponde a transición en insuficiencia renal, no a combinación terapéutica
Chow et al. ²² 2023	Serie de casos	2	Radiculopatía lumbosacra refractaria	Gabapentina 600 mg/8 h (1.800 mg/día) + pregabalina 25-75 mg/día	Mejoría subjetiva del dolor y del sueño; buena tolerancia	n = 2; sin control; etiología limitada; múltiples factores de confusión; pregabalina en dosis subterapéuticas
Ghayur et al. ²³ 2021	Caso clínico	1	Neuropatía diabética	Gabapentina 100 mg/8 h (300 mg/día) + pregabalina 25 mg/12 h (50 mg/día)	Toxicidad aditiva (somnolencia, mareo, fatiga, ataxia); resolución tras suspender pregabalina	Duplicación terapéutica inadvertida; dosis bajas; no evalúa sinergia; no extrapolable
Tan et al. ²⁴ 2024	Estudio retrospectivo	15	Neuralgia postherpética refractaria	Gabapentina: iniciada en 300 mg/día y mantenida en la mayoría en 900 mg/día. Pregabalina: dosis más frecuente 150 mg/día tras monoterapia previa	Reducción significativa del dolor (NRS 4.4 → 2.4); 60% con ≥ 2 puntos de mejoría; un caso de mareo	Sin control; posible efecto residual de la monoterapia previa (sin periodo de lavado); no se evaluaron dosis altas de monoterapia; no permite distinguir efecto aditivo vs. sinérgico
Tao et al. ²⁵ 2025	Ensayo aleatorizado, simple ciego	134	Neuralgia postherpética	Gabapentina: titulación a 900 mg/día en 7 días, mantenida 8 semanas. Pregabalina (grupo combinación): 25 mg/día (día 1) → 50 mg/día (día 4) → 75 mg/día (día 7 en adelante)	Mayor reducción del dolor (VAS 2.22 vs. 3.42); mayor tasa de respuesta (74.6 vs. 56.7%); descenso más marcado de IL6, IL1β y TNFα; sin diferencias en efectos adversos	Monocéntrico; simple ciego; no incluye brazo con pregabalina en monoterapia; dosis bajas; seguimiento corto; no evalúa seguridad a largo plazo

NRS: *Numeric Rating Scale* (escala numérica del dolor); VAS: *Visual Analogue Scale* (escala visual analógica).
Adaptada de referencias²¹⁻²⁵.

perspectiva equilibrada, que reconozca tanto la ausencia de evidencia robusta como la realidad de la práctica clínica.

En primer lugar, no debe considerarse una estrategia de uso rutinario: no figura en las guías nacionales e internacionales^{6-12,14}, y la evidencia clínica disponible –limitada a un único ensayo aleatorizado con importantes restricciones metodológicas– no constituye un respaldo suficiente para su empleo sistemático. Además, carece de una base farmacológica sólida que justifique su uso rutinario^{18,19}. Su utilización debe limitarse a pacientes con DN refractario tras el fracaso de monoterapia optimizada y de alternativas de primera y segunda línea. Tampoco existe un argumento farmacoeconómico que justifique esta estrategia: duplicar fármacos con el mismo mecanismo de acción incrementa los costes sin aportar evidencia de un beneficio clínico incremental.

En segundo lugar, la seguridad es un aspecto crítico. La combinación incrementa el riesgo de sedación, mareo, somnolencia, ataxia y depresión respiratoria, riesgos especialmente relevantes en pacientes mayores, con insuficiencia renal, comorbilidades cardiovasculares o respiratorias, o en tratamiento concomitante con depresores del SNC²³. En estos perfiles, la combinación debe evitarse o emplearse con extrema cautela. Además, la combinación incrementa el riesgo de duplicación terapéutica inadvertida, un error de prescripción relativamente frecuente debido a que ambos fármacos pertenecen a la misma clase farmacológica y comparten indicaciones.

En tercer lugar, si se decide utilizarla, debe aplicarse una estrategia de dosificación racional, basada en dosis submáximas de cada fármaco y en la priorización de la tolerabilidad. La monitorización debe incluir la evaluación periódica del nivel de sedación, del equilibrio, de la función renal y de la adherencia terapéutica²⁴.

En cuarto lugar, la combinación no debe sustituir una evaluación integral del paciente. Antes de plantearla, es imprescindible revisar comorbilidades, optimizar tratamientos previos, abordar factores psicosociales, considerar intervenciones no farmacológicas y valorar opciones intervencionistas o de neuromodulación^{4,5}.

Finalmente, la evidencia procedente de ensayos controlados sigue siendo claramente insuficiente. El único estudio aleatorizado disponible aporta una señal preliminar, pero no resuelve las incertidumbres existentes ni permite establecer recomendaciones formales. La combinación podría tener un lugar en subgrupos específicos de pacientes, pero su papel

solo podrá definirse mediante estudios rigurosos que evalúen eficacia, seguridad, ratios de dosificación y perfiles de respuesta²⁵. Hasta que esa evidencia exista, debe considerarse una estrategia excepcional, no una pauta terapéutica.

CONCLUSIONES

La combinación de gabapentina y pregabalina tiene un papel poco definido en el tratamiento del DN y carece de evidencia sólida que la respalde. Más allá de un único ensayo aleatorizado reciente –con importantes limitaciones metodológicas–, los estudios disponibles (una revisión narrativa, una serie de casos, un caso aislado y un análisis retrospectivo) aportan señales débiles y fragmentarias. La plausibilidad farmacológica de una sinergia es limitada, y el riesgo de toxicidad aditiva es real.

En este contexto, la combinación no puede considerarse una estrategia terapéutica basada en evidencia. Puede tener un lugar excepcional en pacientes con DN refractario, pero ese lugar es estrecho, incierto y exige una vigilancia clínica rigurosa. Mientras la evidencia procedente de ensayos controlados siga siendo insuficiente, la combinación de gabapentinoides continuará representando una frontera terapéutica: un recurso posible, pero no recomendado; una opción extrema, pero no una pauta; una decisión clínica que debe tomarse con prudencia y sentido crítico.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS

- Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380-7.
- Alcántara Montero A, Pacheco de Vasconcelos SR. Actualización en el abordaje diagnóstico y terapéutico del dolor neuropático desde atención primaria (I). *Med Gen Fam*. 2021; 10(1): 22-7.
- Alcántara Montero A, Ibor Vidal PJ, Alonso Verdugo A, Trillo Calvo E. Actualización en el tratamiento farmacológico del dolor neuropático. *Semergen*. 2019;45(8):535-45.
- Alcántara Montero A, Pacheco de Vasconcelos SR. Actualización en el abordaje diagnóstico y terapéutico del dolor neuropático desde atención primaria (II). *Med Gen Fam*. 2021; 10(3): 139-45.
- Alcántara Montero A, Pacheco de Vasconcelos SR. Abordaje farmacológico del dolor neuropático: pasado, presente y futuro. *Rev Neurol*. 2022;74(8):269-79.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
- Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. NICE Guidelines (Last updated: 22 September 2020) [consultado 3 Enero 2026]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-pdf-35109750554053>
- Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician*. 2017;63(11):844-52.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.
- Gálvez Mateos R, Ribera Canudas MV, Pérez Hernández C, Micó Segura JA. Guía de Práctica Clínica sobre el Tratamiento Farmacológico del Dolor Neuropático Periférico en Atención Primaria, 2016 [consultado 3 Enero 2026]. Disponible en: <https://www.asociacionandaluzadeldolor.es/wp-content/uploads/2018/03/guia-dolor-neuropatico.pdf>
- Alcántara Montero A, Ibor Vidal PJ, Trillo Calvo E, Alonso Verdugo A, Blanco Tarrío E. Guías Clínicas SEMERGEN: Dolor Neuropático, 2019 [consultado 3 Enero 2026]. Disponible en: https://www.asociacionandaluzadeldolor.es/wp-content/uploads/2019/10/Ibor_Guia-dolor.pdf
- Soliman N, Moisset X, Ferraro MC, de Andrade DC, Baron R, Belton J, et al. Pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2025;24(5):413-28.
- Mayoral V, Galvez R, Ferrándiz M, Miguéns Vázquez X, Cordero-García C, Alcántara Montero A, et al. Pregabalin vs. gabapentin in the treatment of neuropathic pain: a comprehensive systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2025;5:1513597.
- Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):325-52.
- Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, Latimer J, Koes BW, Hancock MJ, et al. Trial of Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1111-20.
- Alcántara Montero A, Ibor Vidal PJ. Limitaciones, controversias y desafíos de las guías de práctica clínica sobre el manejo farmacológico del dolor neuropático. *Semergen*. 2024;50(7):102276.
- Cordero-García C, Sánchez-Raya J, Rodríguez-Araya TL, López-Alarcón MD, Trillo-Calvo E, Balsalobre-Aznar J, et al. Efficacy and safety of pregabalin in the management of low back pain: a comprehensive meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2025;16:1659531.
- Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(11):1263-77.
- Alcántara Montero A. ¿Pregabalina o gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático? *Med Clin (Barc)*. 2025;165(6):107180.
- Dhawan S, Bongirwar A, Muñoz-Tudurí M, Romesh AK, Kurmi PH, Jankar RT. Efficacy and Safety of Once-Daily Prolonged-Release Pregabalin for the Treatment of Patients With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Active, and Placebo-Controlled Trial. *Pain Pract*. 2025;25(7):e70061.
- Senderovich H, Jeyapragasan G. Is there a role for combined use of gabapentin and pregabalin in pain control? Too good to be true? *Curr Med Res Opin*. 2018;34(4):677-82.
- Chow SP, Stevens S, Tran S, Donelienko S. Case Series: Synergistic Effect of Gabapentin and Adjuvant Pregabalin in Neuropathic Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2023;37(1):106-9.
- Ghayur MN. Potential Adverse Consequences of Combination Therapy with Gabapentin and Pregabalin. *Case Rep Med*. 2021;2021:5559981.
- Tan H, Li Y, Lv F, Zeng X, Wang S. Combination therapy of gabapentin and pregabalin for postherpetic neuralgia in 15 patients. *RPS Pharmacy and Pharmacology Reports*. 2024;3:rqa006.
- Tao L, Yin D, Xie J. Comparative Effectiveness of Gabapentin and Pregabalin Combination Therapy in Postherpetic Neuralgia: A Single-Masked Randomised Controlled Trial. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2025;35(9):1122-7.