



Medicina de Familia  
**SEMERGEN**

[www.elsevier.es/semergen](http://www.elsevier.es/semergen)



## CARTA AL DIRECTOR

### Mirogabalina: ¿la próxima pregabalina?



### Mirogabalin: The next pregabalin?

Estimado Sr. Director:

Gabapentina y pregabalina son fármacos que se unen a la subunidad auxiliar  $\alpha 2\text{-}\delta$  de los canales de calcio y han demostrado ser eficaces en diversos trastornos, principalmente síndromes de dolor crónico y epilepsia. Así, gabapentina y pregabalina son fármacos de primera elección para el tratamiento del dolor neuropático periférico y también pueden ser útiles para la reducción del dolor postoperatorio. Pregabalina es un fármaco de primera elección para el tratamiento de la fibromialgia, aunque no tiene esta indicación en Europa; sin embargo, se ha autorizado en Europa para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, y gabapentina enacarbil, en Estados Unidos, para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas. Gabapentina ha mostrado resultados prometedores para el tratamiento del dolor asociado con el síndrome de Guillain-Barré y en el miembro «fantasma», así como para el control del prurito urémico<sup>1</sup>.

Mirogabalina es la última molécula que pertenece a esta familia de medicamentos. Se encuentra todavía en ensayos clínicos fase III para el tratamiento de la neuropatía diabética periférica (NDP), la neuralgia postherpética (NPH) y la fibromialgia<sup>1</sup>.

A diferencia de pregabalina y de mirogabalina, cuya absorción oral es lineal y no dependiente de la dosis, la absorción intestinal de gabapentina es saturable, lo que dificulta el ajuste de dosis del fármaco. Gabapentina enacarbil ha sido desarrollada para superar este inconveniente de gabapentina y ha demostrado una absorción lineal y mayor biodisponibilidad que gabapentina<sup>2</sup>. Sin embargo, hasta la fecha gabapentina enacarbil solo está disponible en Japón y en Estados Unidos (tabla 1).

Hasta el momento solo se ha publicado un ensayo clínico con mirogabalina en pacientes con dolor neuropático<sup>3</sup>. Este ensayo fue de 5 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, estudio de fase 2, comparando la eficacia y seguridad de 5 dosis de mirogabalina (5, 10, 15, 20 y 30 mg/día) con placebo y pregabalina a 300 mg/día en pacientes con NDP. Mirogabalina 5, 10 y 15 mg/día se administró utilizando un régimen de una vez al día, mientras que mirogabalina 20 y

30 mg/día se administró utilizando un régimen de 2 veces al día. La medida del resultado primario fue el cambio semanal en el promedio de la puntuación diaria de dolor desde el inicio hasta la semana 5; para ello se utilizó una escala de puntuación numérica de 0-10; una diferencia  $\geq 1,0$  punto comparada con placebo en la reducción de esta puntuación se consideró clínicamente significativa. Las diferencias con respecto a placebo en la puntuación del dolor fueron  $-0,22$ ,  $-0,53$ ,  $-0,94$ ,  $-0,88$  y  $-1,01$  para mirogabalina 5, 10, 15, 20 y 30 mg/día grupos de tratamiento, respectivamente, y  $-0,05$  para el grupo de pregabalina. Por lo tanto, los resultados fueron estadísticamente significativos frente a placebo para las 3 dosis más altas de mirogabalina. A pesar de que solo mirogabalina 30 mg/día reunió los criterios predefinidos para un efecto clínicamente significativo, también se tuvieron en cuenta los efectos observados con 15 y 20 mg/día de mirogabalina para ser clínicamente significativos. De hecho, el número necesario a tratar (NNT) para que los pacientes mostraran una reducción  $\geq 30\%$  en la puntuación de dolor fue de 4,0, 5,2 y 6,9, respectivamente, para las 3 dosis más altas de mirogabalina, y el correspondiente NNT para una reducción  $\geq 50\%$  en la puntuación de dolor fue de 6,6, 5,3 y 5,1, respectivamente<sup>3</sup>. En los resultados secundarios se observó que todas las dosis de mirogabalina se asociaron con una significativa mejora global desde la perspectiva del paciente, utilizando el cuestionario de Impresión de Mejoría Global del Paciente (*Patient Global Impression of improvement* [PGI-I]), aunque solo las dosis de 15, 20 y 30 mg de mirogabalina mostraron una mejoría significativamente mayor en comparación con el placebo en la interferencia del dolor con el sueño<sup>4</sup>. Estas 3 dosis (15, 20 y 30 mg/día) de mirogabalina han sido seleccionadas por el fabricante para la evaluación de la eficacia del fármaco y la seguridad en 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), fase 3, controlados con placebo, doble ciego, de 14 semanas de duración en pacientes con NDP<sup>5</sup> y en pacientes con NPH<sup>6</sup> que están siendo actualmente realizados en Japón. En un estudio de evaluación dosis-respuesta con datos del ensayo de fase 2, y teniendo en cuenta los datos de eficacia y seguridad, se estimó que la dosis de mirogabalina que proporcionaba un efecto equivalente con pregabalina 300 mg sobre el dolor fue 17,7 mg<sup>7</sup>; usando este modelo, el régimen de 2 veces al día de mirogabalina se predijo que producía una menor incidencia de mareos, acontecimientos adversos más frecuentes y dependientes de la dosis observados en el estudio de fase 2.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.07.014>

1138-3593/© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Tabla 1** Principales parámetros farmacocinéticos de los gabapentinoides (traducida cita 1)

	Gabapentina	Pregabalina	Mirogabalina
Tmax	≈ 3 h	≤ 1 h	≈ 1 h
Biodisponibilidad (%)	Dependiente de la dosis	≥ 90	N/A
Unión PP	< 1%	< 1%	25%
Vd	0,8 l/kg	0,5 l/kg	N/A
Clr	125 ml/min	70 ml/min	218 ml/min
T1/2	5-6 h	5,5-6,7 h	N/A

Clr: aclaramiento renal; N/A: no disponible; PP: proteínas plasmáticas; T1/2: vida media de eliminación; Tmax: tiempo para alcanzar la máxima concentración en sangre tras la administración oral; Vd: volumen de distribución aparente.

Los resultados de mirogabalina en pacientes con NDP dolorosa son ciertamente prometedores, mostrando un efecto clínicamente relevante sobre el dolor. La inclusión de un brazo activo con pregabalina 300 mg/día en los ECA de mirogabalina, tanto en el ensayo de fase 2 en pacientes con NDP<sup>3</sup> y en los ensayos fase 3 en pacientes con fibromialgia<sup>8</sup>, ha sido una buena decisión del fabricante y ayudará a caracterizar mejor el perfil de eficacia y tolerabilidad de este medicamento. Sin embargo, si su plan de desarrollo clínico tiene éxito, serán necesarias más investigaciones a largo plazo: será útil evaluar la dosificación flexible (15 a 30 mg/día), como sucede con pregabalina, donde la experiencia sugiere que una dosificación flexible puede producir mejores resultados en el tratamiento. Por otra parte, datos comparativos de mirogabalina con pregabalina 600 mg/día y otros fármacos como duloxetina, milnacipram y amitriptilina pueden ser muy útiles para el posicionamiento de mirogabalina entre las opciones terapéuticas para el dolor neuropático y la fibromialgia<sup>1</sup>.

Los perfiles de tolerabilidad de gabapentina y pregabalina son similares, y los limitados datos disponibles sugieren que mirogabalina no difiere de los 2 compuestos a este respecto. Es importante destacar que la mayoría de las reacciones adversas más frecuentes reportadas con gabapentina y pregabalina (mareos, sedación, somnolencia, edemas periféricos y aumento de peso) parecen ser dependiente de la dosis, un factor que debe ser considerado cuando se dosifican estos fármacos<sup>1</sup>.

Una cuestión importante en los próximos años será la determinación de la eficacia y de la tolerabilidad de mirogabalina en el tratamiento del dolor crónico de diferentes etiologías. En modelos animales, mirogabalina ha demostrado que tiene un efecto analgésico superior y un margen de seguridad en el SNC más amplio que pregabalina<sup>9</sup>. En pocos años, los datos de los ensayos clínicos actualmente en curso de mirogabalina para el tratamiento de la fibromialgia y NPH es probable que estén disponibles, y será posible realizar una comparación clínica de mirogabalina con gabapentina y pregabalina. Probablemente se necesitará más tiempo para determinar si mirogabalina también es eficaz para el tratamiento de otras enfermedades en las que se está empleando ya gabapentina y/o pregabalina, como la epilepsia, el trastorno de ansiedad generalizada o el síndrome de piernas inquietas. Otro tema muy importante que debe ser investigado a fondo en los próximos años es la seguridad. Toxicidad hematológica y hepática solo se han descrito recientemente en relación con gabapentina y

pregabalina<sup>10</sup>, y no se dispone de datos en relación con la toxicidad potencial de mirogabalina a este respecto. Del mismo modo, el potencial de estos 3 fármacos para facilitar comportamientos suicidas debe aclararse, así como vigilarse estrechamente el potencial teratogénico de pregabalina en las mujeres embarazadas que reciben el medicamento<sup>1</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores hemos tenido en cuenta las instrucciones y las responsabilidades éticas y cumplimos los requisitos de autoría y declaramos la no existencia de conflicto de intereses.

## Bibliografía

- 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;1-15. <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2016.1202764> [Epub ahead of print].
- Cundy KC, Sastry S, Luo W, Zou J, Moors TL, Canafax DM. Clinical pharmacokinetics of XP13512, a novel transported prodrug of gabapentin. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:1378-88.
- Vinik A, Rosenstock J, Sharma U, Feins K, Hsu C, Merante D, DS5565-A-U201 US Phase II Study Investigators. Efficacy and safety of mirogabalin (DS-5565) for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled, adaptive proof-of-concept phase 2 study. *Diabetes Care.* 2014;37:3253-61.
- Merante D, Rosenstock J, Sharma U, Feins K, Hsu C, Vinik A, on behalf of the DS5565-A-U201 US Phase II Study Investigators. Effect of Mirogabalin on Patient-Reported Pain and Sleep: Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo and Active (Pregabalin) Comparator-Controlled Adaptive Phase 2 Study.

- Presented at the 9th Congress of the European Pain Federation (EFIC); September 2-5, 2015; Vienna, Austria. 2015 [consultado 28 Jul 2016]. Disponible en: <http://efic15.kenes.com/efic15/CM.NET.WebUI/CM.NET.WebUI.scpr/SCPRfunctiondetail.aspx?confID=05000000-0000-0000-0000-000000000126&sesID=05000000-0000-0000-0000-0000000031210&absID=07000000-0000-0000-0000-000000119516>
5. Daiichi Sankyo DS-5565 Phase III Study for Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. Clinicaltrials.gov [NCT02318706]. 2014 [consultado 28 Jul 2016]. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318706>
  6. Daiichi Sankyo DS-5565 Phase III Study for Post-herpetic Neuralgia. Clinicaltrials.gov [NCT02318719]. 2014 [consultado 28 Jul 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318719?intr=mirogabalin&rank=2>
  7. Hutmacher MM, Frame B, Miller R, Truitt K, Merante D. Exposure-response modeling of average daily pain score, and dizziness and somnolence, for mirogabalin (DS-5565) in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *J Clin Pharmacol*. 2016;56:67-77.
  8. Daiichi Sankyo Treatment of Pain Associated With Fibromyalgia. Clinicaltrials.gov [NCT02187471]. 2014 [consultado 28 Jul 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02187471?term=DS-5565&rank=1>
  9. Yokoyama T, Arakawa N, Domon Y, Matsuda F, Inoue T, Kitano Y, et al. Pharmacological, pharmacokinetics and safety profiles of DS-5565, a novel  $\alpha 2\delta$  ligand (P7.301). *Neurology*. 2014;82 10 Supplement P7.301.
  10. Fuzier R, Serres I, Guitton E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, French Network of Pharmacovigilance Centres. Adverse drug reactions to gabapentin and pregabalin: A review of the French pharmacovigilance database. *Drug Saf*. 2013;36:55-62.
- A. Alcántara Montero<sup>a,b,\*</sup> y P.J. Ibor Vidal<sup>b,c</sup>
- <sup>a</sup> *Centro de Salud José María Álvarez, Don Benito, Badajoz, España*  
<sup>b</sup> *Grupo de Trabajo de Dolor de SEMERGEN, España*  
<sup>c</sup> *Centro de Salud Guillem de Castro, Valencia, España*
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [a.alcantara.montero@hotmail.com](mailto:a.alcantara.montero@hotmail.com)  
(A. Alcántara Montero).