



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR



REVISTA DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DEL DOLOR

Artículo Aceptado para su pre-publicación

Título:

Ligandos alfa 2-delta: Pasado, presente y futuro

Autores:

Antonio Alcántara Montero, Adoración González Curado

DOI: [10.20986/resed.2016.3486/2016](https://doi.org/10.20986/resed.2016.3486/2016)

Instrucciones de citación para el artículo:

Alcántara Montero Antonio, González Curado Adoración. Ligandos alfa 2-delta: Pasado, presente y futuro . Rev. Soc. Esp. Dolor. 2016. doi: 10.20986/resed.2016.3486/2016.

INSPIRA NETWORK

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la Sociedad Española de Dolor.

LIGANDOS ALFA 2-DELTA: PASADO, PRESENTE Y FUTURO

ALPHA2DELTA LIGANDS: PAST, PRESENT AND FUTURE

A. Alcántara Montero, A. González Curado

Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz

CORRESPONDENCIA:

Antonio Alcántara Montero

a.alcantara.montero@hotmail.com

Recibido 3-07-16

Aceptado 4-07-16

Sr. Director:

Los dos primeros ligandos alfa 2-delta (gabapentina y pregabalina) fueron inicialmente sintetizados como antiepilépticos; sin embargo, más tarde también se encontró que podían ser útiles para el tratamiento de enfermedades adicionales (Tabla I).

Recientemente se ha publicado una revisión, realizando una búsqueda bibliográfica en PubMed y Scopus, sobre los posibles mecanismos subyacentes, farmacocinética clínica, y la eficacia clínica y seguridad de estos fármacos en diversas condiciones médicas (1).

Destacaremos los siguientes puntos clave (1).

- Los fármacos que se unen a la subunidad auxiliar $\alpha 2\text{-}\delta$ de los canales de calcio (gabapentina, pregabalina y mirogabalina) han demostrado ser eficaces en diversos trastornos, principalmente síndromes de dolor crónico y epilepsia.
- 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), neuralgia postherpética (NPH) y fibromialgia.
- Gabapentina y pregabalina son fármacos de primera elección para el tratamiento del dolor neuropático periférico. También pueden ser útiles para la reducción del dolor postoperatorio.

- Pregabalina es un fármaco de primera elección para el tratamiento de la fibromialgia.
- Pregabalina también se ha autorizado en Europa para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, y gabapentina enacarbil, en los EE. UU., 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.
- A diferencia de pregabalina y 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 (2). Sin embargo, hasta la fecha, gabapentina enacarbil sólo está disponible en Japón y en los EE. UU. (Tabla II).
- Como estos fármacos se eliminan exclusivamente por excreción renal, las interacciones farmacocinéticas son poco frecuentes.
- Interacciones farmacodinámicas se han descrito principalmente en asociación con fármacos depresores del SNC, como los opioides, benzodiazepinas o alcohol.
- Las reacciones adversas más frecuentes son mareos, sedación, somnolencia, edemas periféricos y aumento de peso; estas reacciones adversas parecen ser dependientes de la dosis.

Una cuestión importante en los próximos años será la determinación de la eficacia y 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 la pregabalina (3). 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 sólo se han descrito recientemente en relación a gabapentina y pregabalina (4), y no se dispone de datos en relación con la toxicidad potencial de mirogabalina a este respecto. Del mismo modo, el potencial de estos tres fármacos para facilitar comportamientos suicidas debe aclararse, así como vigilarse estrechamente el potencial teratogénico de pregabalina en las mujeres embarazadas que reciben el medicamento (1).

Hasta el momento, sólo se ha publicado un ensayo clínico con mirogabalina en pacientes con dolor neuropático. 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 (5).

Mirogabalina 5, 10 y 15 mg/día se administraron utilizando un régimen de una vez al día, mientras mirogabalina 20 y 30 mg/día se administraron utilizando un régimen de dos 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 sólo 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 fueron 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 fueron 6,6, 5,3 y 5,1, respectivamente. 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 (PGI-I, *Patient Global Impression of improvement*), aunque sólo 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 (6). 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 dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), fase 3, controlados con placebo, doble ciego, de 14 semanas de duración en pacientes con dolor neuropático diabético (7) y en pacientes con NPH (8) 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 de 17,7 mg (9); usando este modelo, el régimen de dos 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.

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 (5) y en los ensayos fase 3 en pacientes con fibromialgia (10), ha sido una buena decisión del fabricante y ayudarán 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 unos mejores resultados en el tratamiento. Por otra parte, datos comparativos de mirogabalina con pregabalina 600 mg/día y otros fármacos como duloxetina, milnacipran y amitriptilina pueden ser muy útiles para el posicionamiento de mirogabalina entre las opciones terapéuticas para el dolor neuropático y la

fibromialgia (1).

Los perfiles de tolerabilidad de gabapentina y pregabalina son similares, y los limitados datos disponibles sugieren que mirogabalina no difiere de los dos compuestos a este respecto. Es importante destacar que la mayoría de las reacciones adversas más frecuentes reportadas con gabapentina y pregabalina parecen ser dependiente de la dosis, un factor que debe ser considerado cuando se dosifican estos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Jun 27 [Epub ahead of print].
2. 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. doi: 10.1177/0091270008322909
3. Yokoyama T, Arakawa N, Domon Y, Matsuda F, Inoue T, Kitano Y, et al. Pharmacological, pharmacokinetics and safety profiles of DS-5565, a novel $\alpha\delta$ Ligand (P7.301). *Neurology* 2014;82(10 Supplement P7.301).
4. 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. doi: 10.1007/s40264-012-0006-6
5. 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. doi: 10.2337/dc14-1044
6. 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 el 3 de julio de 2016].

Disponible

en:

<http://efic15.kenes.com/efic15/CM.NET.WebUI/CM.NET.WEBUI.scpr/SCPRfunctiondetail.aspx?confID=05000000-0000-0000-0000-000000000126&sesID=05000000-0000-0000-0000-000000031210&absID=07000000-0000-0000-0000-000000119516>

7. Daiichi Sankyo. DS-5565 Phase III Study for diabetic peripheral neuropathic pain. Clinicaltrials.gov [NCT02318706]. 2014 [consultado el 3 de julio de 2016]. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318706>.
8. Daiichi Sankyo. DS-5565 Phase III Study for Post-herpetic Neuralgia. Clinicaltrials.gov [NCT02318719]. 2014 [consultado el 3 de julio de 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02318719?intr=mirogabalin&rank=2>.
9. 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. doi: 10.1002/jcph.567
10. Daiichi Sankyo. Treatment of Pain Associated With Fibromyalgia. Clinicaltrials.gov [NCT02187471]. 2014 [consultado el 3 de julio de 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02187471?term=DS-5565&rank=1>

TABLA I. RESUMEN DE LAS INDICACIONES CLÍNICAS DE GABAPENTINA, GABAPENTINA ENACARBIL Y PREGABALINA EN ALGUNOS PAÍSES/REGIONES GEOGRÁFICAS (1)

FÁRMACO	INDICACIÓN	REGIÓN GEOGRÁFICA/PAÍS			
		Unión Europea	Estados Unidos	Canadá	Australia
GABAPENTINA	Epilepsia	- Terapia combinada en el tratamiento de crisis parciales en adultos y niños \geq 6 años - Monoterapia en el tratamiento de convulsiones parciales en adultos y adolescentes \geq 12 años	- Terapia combinada en el tratamiento de crisis de inicio parcial en adultos y niños \geq 3 años	- Terapia combinada para el tratamiento de la epilepsia no satisfactoriamente controlada con terapia convencional	- Tratamiento de las crisis parciales, inicialmente como terapia añadida en adultos y niños \geq 3 años que no han logrado un control adecuado con medicamentos antiepilépticos estándar
	Dolor neuropático	- Dolor neuropático periférico como NPH y NDP en adultos	- NPH en adultos	- No indicado	- Tratamiento del dolor neuropático
GABAPENTINA ENACARBIL	Síndrome de piernas inquietas	- No disponible	- Síndrome de piernas inquietas primario moderado-severo en adultos	- No disponible	- No disponible
	Dolor	- No disponible	- NPH en adultos	- No disponible	- No disponible

	neuropático				
PREGABALINA	Epilepsia	- Terapia combinada en adultos con crisis parciales	- Terapia combinada para pacientes adultos con crisis de inicio parcial	- No indicada	- Terapia combinada en adultos con crisis parciales
	Dolor neuropático	- Dolor neuropático central y periférico en adultos	- Manejo del dolor neuropático asociado con NDP, NPH y LME	- Manejo del dolor neuropático asociado con NDP, NPH y LME	- Tratamiento del dolor neuropático en adultos
	Trastorno de ansiedad generalizada	- Trastorno de ansiedad generalizada en adultos	- No indicado	- No indicado	- No indicado
	Fibromialgia	- No indicado	- Manejo de la fibromialgia	- Manejo del dolor asociado a fibromialgia	- No indicado

NDP: neuropática diabética periférica. NPH: neuralgia postherpética. LME: lesión médula espinal.

TABLA II. PRINCIPALES PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE LOS GABAPENTINOIDES (1)

	GABAPENTINA	PREGABALINA	MIROGABALINA
Tmax	≈ 3 h	≤ 1 h	≈1 h
Biodisponibilidad (%)	Dosis-dependiente	≥ 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.