



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**MEDICAMENTOS MODIFICADORES DE LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE DE
ADMINISTRACIÓN ORAL**

Autor: Alejandro Martínez Arauna

D.N.I.: 47298759H

Tutor: Covadonga Álvarez Álvarez

Convocatoria: 23 de junio de 2016

RESUMEN:

La esclerosis múltiple es la enfermedad crónica inflamatoria desmielinizante más común del sistema nervioso central. En la actualidad se considera una enfermedad de naturaleza autoinmune, en la que el propio sistema inmune, a través de linfocitos T autorreactivos, reconoce como extraño la mielina de las neuronas, lo que desencadena la cascada inflamatoria que conlleva a la desmielinización de las neuronas y, a largo plazo, al daño axonal y muerte neuronal. Esta enfermedad se da principalmente en adultos jóvenes, con mayor prevalencia en mujeres, y puede cursar en forma de brotes o de forma progresiva.

Desde que en 1993 saliese el primer medicamento modificador de la enfermedad se ha avanzado mucho en este campo. Estos fármacos no curan la enfermedad, pero sí son eficaces en reducir el número de brotes y la discapacidad a largo plazo. Uno de estos avances ha sido la comercialización de medicamentos modificadores de administración oral (dimetilfumarato, teriflunomida y fingolimod), que han supuesto una mejora en la calidad de vida del paciente y han demostrado eficacia clínica significativa, equiparable y, en algunos casos, superior a los fármacos de administración parenteral.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad crónica inflamatoria desmielinizante más común del sistema nervioso central (SNC) y la principal causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, tras los accidentes de tráfico.

En la actualidad se considera que la EM es una enfermedad de naturaleza autoinmune, aunque no hay pruebas de que se deba a una alteración primaria intrínseca del sistema inmune, sino a una respuesta normal a un antígeno inadecuado o una exposición antigénica inapropiada.

Así, aunque históricamente la EM se haya considerado una enfermedad autoinmune desmielinizante con patogenia mediada por los linfocitos T_{H1}, hoy se reconoce como una enfermedad mucho más compleja con participación no solo del sistema inmune¹, sino también con daño en los oligodendrocitos, las neuronas y los axones^{2,3}. Asimismo, estos mecanismos no solo están mediados por un único factor, sino que se le atribuyen múltiples posibles causas, tanto genéticas como ambientales e incluso infecciones víricas, como detallaremos más adelante.

Aunque los mecanismos de daño axonal en fases tempranas se desconocen, la correlación con la actividad de la lesión sugiere la posibilidad de que este daño axonal sea producido por mediadores inflamatorios. Este daño axonal conduce a la transección de los axones y la formación de esferoides en la parte más proximal del axón.⁴

En estas fases tempranas, la neuropatología de la enfermedad consiste en un aumento de expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales activadas del cerebro, la rotura de la barrera hematoencefálica (BHE), la migración transendotelial hacia el SNC de linfocitos CD4⁺ activados y macrófagos, y el desarrollo de lesiones multifocales. Tanto la activación de los linfocitos T autorreactivos como la migración a través de la BHE resultan críticos para el desarrollo del proceso inflamatorio (FIGURA 1).

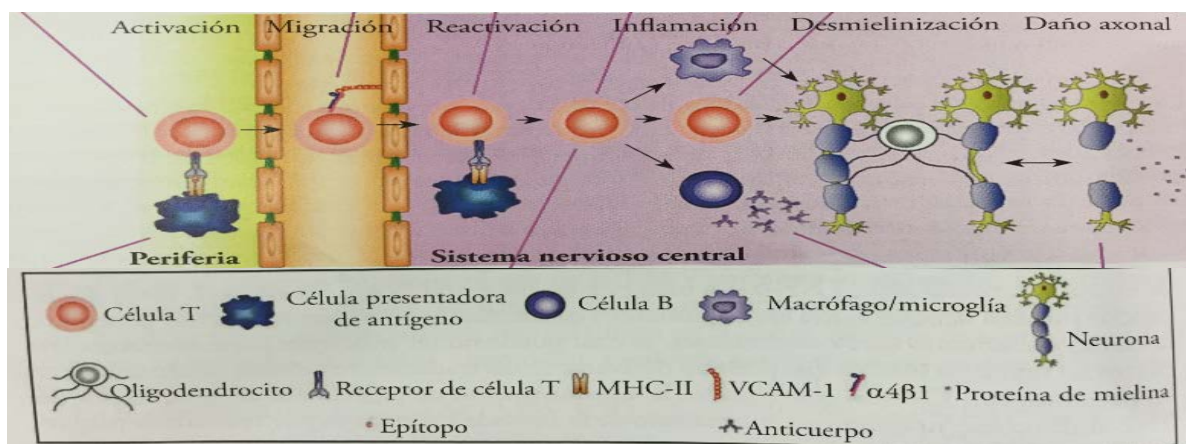


Figura 1. Mecanismos patogénicos de la EM

La observación microscópica de las placas revela infiltrados inflamatorios compuestos principalmente por linfocitos (predomina la presencia de linfocitos CD3⁺) y macrófagos de origen hematógenos, áreas muy delimitadas de pérdida de mielina y proliferación astrocítica. Linfocitos CD4⁺ específicos para tres putativos antígenos del SNC (proteína básica de la mielina, glicoproteína mielínica del oligodendrocito y proteína proteolipídica) activan la cascada inflamatoria del SNC que, de forma más que probable, conduce a la desmielinización y la atrofia cerebral. La activación de los linfocitos T es necesaria para su migración al SNC a través de la BHE. Una vez dentro, los linfocitos T_{H1} CD4⁺ activados secretan citoquinas proinflamatorias como el interferón gamma (IFN-γ), factor de necrosis tumoral (TNF-α) o interleucina 1β (IL-1β), que aumentan la expresión de moléculas de adhesión endoteliales como la molécula de adhesión vascular o la E-selectina. Para el reconocimiento de los antígenos de la mielina por parte de los linfocitos T CD4⁺ es necesaria la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II) en las células presentadoras de antígenos del SNC. En condiciones normales, el SNC no expresa moléculas MHC-II, pero en

EM los linfocitos promueven la expresión de estas moléculas en microglía y astrocitos bajo la influencia del IFN- γ .

El daño axonal en EM también se ha relacionado con la presencia de linfocitos T citotóxicos con fenotipo CD8⁺, que tienen la capacidad de reconocer y atacar células cerebrales expresando MHC-I⁵. Las neuronas no estaban consideradas como células de alerta inmunológica capaces de expresar moléculas de MHC-I; sin embargo, tras la exposición a IFN- γ , las neuronas comienzan a expresar MHC-I⁶. Se ha demostrado que los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ interactúan con las neuritas y las transectan de una manera MHC-I dependiente del péptido⁷. Los macrófagos/microglía también desempeñan un papel importante en la respuesta inmune del SNC que contribuye al daño axonal y la atrofia cerebral en pacientes con EM. Estas células secretan factores citotóxicos y tróficos que tienen efectos adversos en las neuronas. Los macrófagos y la microglía activados liberan mediadores inflamatorios como el TNF- α , el radical libre de óxido nítrico (NO) y el glutamato, que promueven tanto el daño neuronal como el axonal⁸. Además, se produce un fallo en el control por parte de los linfocitos T reguladores (Treg) de las células TH1 autorreactivas. Así, un desbalance entre los Treg y los TH1, además de entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios, es lo que causa la progresión de la respuesta autoinmune (diana de fármacos modificadores de la enfermedad). (FIGURA 2).

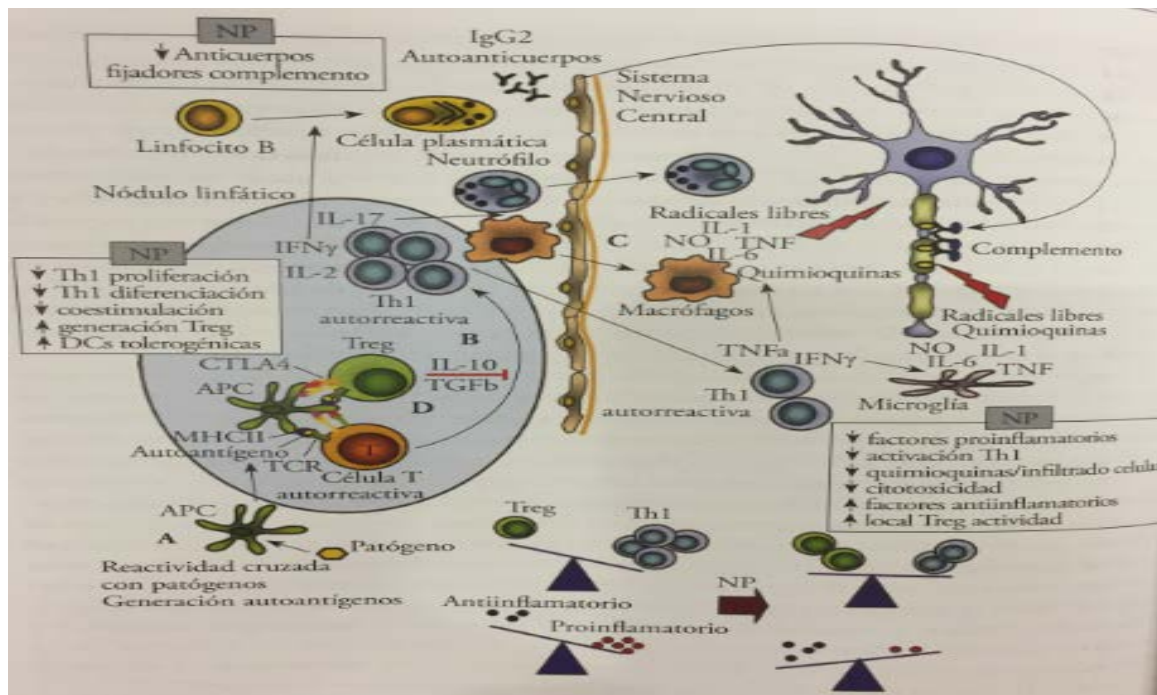


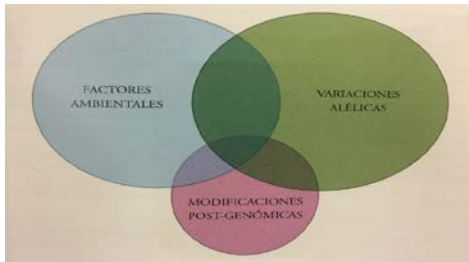
Figura 2. Distintas fases de la EM

- a. Virus y EM: son muchas las evidencias que sugieren la implicación del virus de Epstein-Barr (EBV) como posible agente etiológico de la EM. Se ha encontrado un riesgo mayor de desarrollar EM en los individuos que previamente habían padecido mononucleosis infecciosa⁹, presentando casi todos los pacientes anticuerpos anti-EBV¹⁰. En estudios prospectivos de casos y controles, se ha visto que los pacientes que desarrollan EM presentan títulos de anticuerpos antiantígeno nuclear de EBV (EBNA) más altos justo antes del desarrollo de la enfermedad¹¹. También se ha estudiado la posible asociación entre la presencia de anticuerpos anti-EBNA-1 con la presencia del alelo HLA DRB1*1501, que conlleva un incremento de dos a cuatro veces del aumento relativo de padecer EM, y se ha visto que la combinación de estos dos factores puede aumentar hasta 24 veces el riesgo de padecer EM¹². En un ensayo clínico llevado a cabo por Lycke y colaboradores¹³, los pacientes tratados con aciclovir demostraron un 34% de reducción en la tasa de brotes durante los dos años de tratamiento.

También se ha vinculado con fuerza el herpesvirus humano 6 (HHV-6) con la EM a través de la infección directa de los oligodendrocitos¹⁴ y por mimetismo molecular con la proteína básica de la mielina¹⁵, encontrándose asociación temporal entre la infección por HHV-6 y la aparición de los primeros síntomas clínicos de EM¹⁶.

- b. Genética y EM: la EM es una enfermedad genética con una modesta heredabilidad, es decir, aunque tiene un componente genético importante, éste no se hereda según un patrón simple de transmisión mendeliana. La susceptibilidad global viene determinada por interacciones complejas de variantes alélicas de un gran número de genes, cada uno de los cuales produce solo una pequeña contribución al riesgo global de la enfermedad, y de éstos con el medio ambiente.

La idea de un componente genético en la EM se sustenta en los casos de agregación familiar y en la diferente incidencia por origen étnico^{17,18}: hay etnias con una cierta resistencia a la enfermedad, como los saamis en Noruega, inuitas en Canadá, gitanos de Europa Central, oriundos de las repúblicas de Asia Central y negros africanos^{19,20}. El riesgo de padecer EM en la población general ronda el 0,1-0,2%, y aumenta hasta el 3-5% en el caso de familiares de primer grado y hasta el 30% en hijos de ambos progenitores afectados. Los familiares de segundo y tercer grado también presentan un riesgo incrementado de susceptibilidad a la EM, lo que apoya la existencia de un factor genético^{17,21}. Además, el riesgo aumenta en edad temprana y sexo femenino.



La única región sistemáticamente asociada a la EM ha sido la del MHC en el brazo corto del cromosoma 6, que proporciona entre un 15 y un 60% de toda la susceptibilidad genética en la EM^{22,23}.

Figura 3. Interacciones causales en EM

- c. Vitamina D y EM: últimamente está tomando fuerza el vínculo entre el déficit de vitamina D durante la gestación y el riesgo de desarrollar EM en un futuro. Es necesario potenciar la investigación en este campo ya que parece que la vitamina D podría estar implicada en la regeneración de la mielina (por estimulación de los oligodendrocitos) y que podría modular la respuesta inmune e inflamatoria. Además, se ha observado que la vitamina D inhibe el locus del IL-17 responsable de la transcripción de citoquinas proinflamatorias mediante la modificación de la histona desacetilasa 2 en la región promotora del IL17A²⁴.
- d. Formas evolutivas principales: hoy en día sabemos que la EM lesiona el sistema nervioso años antes de que el enfermo presente los primeros síntomas. Después de esta fase preclínica, el comienzo de la enfermedad puede ser insidioso o en forma de brotes. Teniendo en cuenta el modo de inicio de las manifestaciones clínicas, podemos distinguir dos variedades de EM:
 - a. Forma con brotes y remisiones (esclerosis múltiple remitente-recurrente, EMRR), es decir, con episodios de déficit neurológico seguidos de una recuperación total o parcial (más del 80% de los casos).
 - b. Forma primaria y progresiva (EMPP) de deterioro neurológico insidioso.

Transcurrido un tiempo variable, la mitad de los pacientes con EMRR van a presentar empeoramiento progresivo de su función neurológica, transformándose en una forma secundaria progresiva (EMSP). Un 15% de las EMRR son consideradas benignas, ya que tienen escasos brotes, de los que se recuperan satisfactoriamente, de modo que transcurridos más de 10-15 años conservan una plena capacidad para llevar una vida normal. (FIGURA 4)²⁵.

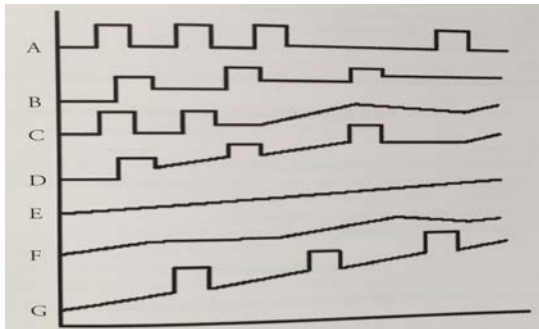


Figura 4. Representación esquemática de los perfiles evolutivos de EM: A. EMRR que apenas acumula discapacidad tras cada brote; B. EMRR con discapacidad tras cada brote; C. EMSP; D. EMSP con brotes; E. EMPP; F. EMPP con períodos de estabilización; G. EMPP con brotes

- e. Tratamientos modificadores autorizados: la EM no tiene cura hoy día, pero sí disponemos de tratamientos eficaces que modifican el curso de la enfermedad y detienen el progreso de la misma. Se sabe que la respuesta inmune ocurre pronto en el curso de la EM, y que los últimos estadios de la enfermedad son menos inflamatorios y más degenerativos. Por eso, el tratamiento debería iniciarse en fases tempranas. Tras diagnóstico de EM, es importante discutir con el paciente las indicaciones, riesgos y beneficios de las diferentes alternativas terapéuticas. De modo esquemático, los tratamientos modificadores de EM (DMT) son los expuestos en la TABLA 1^{26,27}:

Primera generación de DMT			
Agente	Dosis/ vía/ frecuencia de administración	Tasa reducción brotes vs. placebo	Mecanismo de acción
Interferón β-1b (Betaseron®; Extavia®)	250 μ g/ SC/ Cada dos días	33%	Modificación de la respuesta biológica mediada por sus interacciones con receptores celulares específicos en la superficie de las células humanas
Interferón β-1a (Avonex®)	30 μ g/ IM/ Semanal	18%	Modificación de la respuesta biológica mediada por sus interacciones con receptores celulares específicos en la superficie de las células humanas
Interferón β-1a (Rebif®)	44 μ g/ SC/ Tres veces a la semana	33%	Modificación de la respuesta biológica mediada por sus interacciones con receptores celulares específicos en la superficie de las células humanas
Acetato de Glatiramer (Copaxone®)	20 μ g/ SC/ Diaria	29-34%	Estimulación de los linfocitos T reguladores
DMT de última generación			
Mitoxantrona (Novantrone®)	300 mg/ IV/ Cada 4 semanas	48%	Inmunosupresión general. Utilizada en empeoramiento de EMRR y en EMSP.
Fingolimod (Gilenya®)	0,5 mg/ ORAL/ Diaria	53%	Antagonista del receptor de esfingosina-1-fosfato. Impide la salida de los linfocitos de los nódulos linfáticos.
Teriflunomida	7-14 mg/ ORAL/ Diaria	31-36%	Inmunomodulador mediante la inhibición de la Dihidroorato deshidrogenasa, enzima implicada en la síntesis de novo de pirimidina en células con alta tasa de división como los linfocitos T y B.
Dimetil fumarato (Tecfidera®)	240 mg/ ORAL/ 2 al día	44-53%	Reducción de estrés oxidativo por activación de la transcripción del factor nuclear κ B. Efecto antiinflamatorio por modulación del factor nuclear κ B.
Natalizumab	300 mg/IV/ Cada 4 semanas	68%	Anticuerpo monoclonal que actúa uniéndose a la subunidad α -4 de una integrina, bloqueando la interacción con sus ligandos: molécula de adhesión VCAM-1, osteopontina, CS-1 y MadCAM-1. La alteración de estas interacciones evita la migración de leucocitos mononucleares a través del endotelio hacia el tejido parenquimatoso inflamado.
Alemtuzumab (Lemtrada®)	12 mg/ IV/ 5 días + 3 días (Anual)	49-54% (vs. IFN β -1a)	Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la glicoproteína de superficie celular CD 52 presente en monocitos y linfocitos T, B y NK. Provoca la depleción de las poblaciones de las células del sistema inmunitario.
Daclizumab	150 mg y 300 mg/ SC/ Cada 4 semanas	50-54%	Anticuerpo monoclonal dirigido contra la glicoproteína CD25, la subunidad α del receptor de IL-2. Reduce la activación de la respuesta inflamatoria y aumenta la población de linfocitos T reguladores.
Ocrelizumab	600 mg/ IV/ 24 semanas	En estudio	Anticuerpo monoclonal anti-CD20 en la superficie de linfocitos B. Provoca la depleción de los linfocitos B mediante lisis celular.

Tabla 1. Tratamientos modificadores de la EM

Estos tratamientos están indicados, sobre todo, para la EMRR, ya que en la EMPP y EMSP existe más degeneración que inflamación y el efecto de estos medicamentos puede ser marginal.

Una de las principales limitaciones del tratamiento para la EM ha sido siempre la vía de administración. Hasta hace muy poco, todas las terapias aprobadas para esta enfermedad eran de administración intramuscular, subcutánea o intravenosa. La aparición de las terapias orales (dimetilfumarato, teriflunomida y fingolimod) han proporcionado no solo una mejora significativa en la calidad de vida del paciente sino que también da lugar a una menor utilización de recursos sanitarios y de gasto hospitalario. Este avance ha supuesto sin duda un gran hito en el tratamiento de la EM y será el principal asunto tratado en el presente trabajo.

OBJETIVOS:

Realizar un análisis de los tres nuevos tratamientos modificadores de EM de administración oral (dimetilfumarato, teriflunomida y fingolimod), detallando sus aspectos principales, tales como mecanismo de acción, efectos farmacodinámicos, eficacia clínica y seguridad, advertencias y reacciones adversas, así como su comparativa con alguno de los tratamientos habituales de administración parenteral.

METODOLOGÍA:

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva a través de decenas de artículos científicos, fichas técnicas y libros médicos, destacando el libro “Esclerosis múltiple”, perteneciente a la Red Española de Esclerosis Múltiple, editado por Pablo Villoslada, en colaboración con más de cuarenta expertos en neurología y EM. Entre toda la información se ha intentado hacer un gran esfuerzo intelectual de síntesis, si bien queda tanta información interesante por representar en un tema tan abierto como la EM.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

1. **Fármacos de primera línea:** son el dimetilfumarato (Tecfidera®) y la teriflunomida (Aubagio®)
 - **Tecfidera® 240 mg: dimetilfumarato (DMF o BG-12)**
 - Mecanismo de acción: no se conoce por completo. Los estudios clínicos indican que las respuestas farmacodinámicas del DMF parecen estar principalmente

mediadas por la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 derivado de eritroide 2 (Nuclear Factor Erythroid 2-related factor, Nrf2), que interviene contra la muerte celular inducida por estrés oxidativo, favorece la integridad de la barrera hematoencefálica y la integridad de la mielina e inhibe la expresión de citoquinas y moléculas de adhesión²⁸.

Nrf2 es una proteína presente en la mayoría de las células y que, activada por diversos estímulos, desencadena una potente vía de antioxidación y neuroprotección. Se cree que esta vía endógena de neuroprotección está alterada en pacientes con EM, al estar desequilibrado el balance oxidantes-antioxidantes. Así pues, el factor de transcripción Nrf2 regula la expresión inducible de numerosos genes de enzimas detoxificantes y antioxidantes mediante su unión a una secuencia específica del ADN conocida como ARE (Antioxidant Response Element), que puede ser activada por diversos compuestos oxidantes y/o electrófilos²⁹ como NADPH deshidrogenasa quinona 1 (NQO1), dando lugar a la formación de radicales libres y el consiguiente estrés oxidativo causante de las lesiones típicas de EM.

- Efectos farmacodinámicos:
 - Efectos en el sistema inmunitario: en estudios preclínicos y clínicos, ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. El DMF y el monometilfumarato (MMF), el metabolito principal del DMF, redujeron significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citoquinas proinflamatorias en respuestas a los estímulos inflamatorios en modelos linfocitarios mediante la regulación a la baja de los perfiles de citoquinas proinflamatorias (T_H1 y T_H17) y fomentó la producción antiinflamatoria (T_H2).³⁰
- Eficacia clínica y seguridad: se realizaron dos estudios clínicos, DEFINE³¹ y CONFIRM³², controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados y de dos años de duración con sujetos con EMRR (los sujetos con formas progresivas no fueron incluidos en los estudios). DMF redujo en un 53% (DEFINE³¹) y un 45% (CONFIRM³²) la tasa anualizada de brotes frente a placebo. También redujo en un 42% (DEFINE³¹) y un 30% (CONFIRM³²) la proporción de recaídas. Asimismo, redujo en un 40% y un 25% la proporción con progresión de discapacidad

confirmada a las doce semanas, así como en un 80% y un 72% el número medio de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 a lo largo de dos años.

Además, en el estudio CONFIRM³² se comparó la tasa de recaídas y proporción de progresión de discapacidad entre DMF y acetato de glatiramer (tratamiento de primera línea para EMRR por vía parenteral), mostrando mejores resultados³².

Así pues, DMF presentó una reducción clínica y estadísticamente significativa de los principales indicadores pronósticos de la enfermedad.

- Propiedades farmacocinéticas: al contener microcomprimidos, que están protegidos por una película entérica, la absorción no comienza hasta que salen del estómago. Se absorbe prácticamente en su totalidad en el intestino delgado.

Inicialmente se metaboliza a MMF por las esterases, que están por todas partes en el aparato digestivo, en la sangre y en los tejidos, antes de alcanzar la circulación general. Se produce un metabolismo adicional mediante el ciclo del ácido tricarbóxico, sin intervención del sistema del citocromo P450 (CYP), de modo que no produce interacciones a este nivel.

El MMF entra en el ciclo de Krebs, degradándose a CO₂ y agua. La exhalación de CO₂ es la vía principal de eliminación. Esto es importante para evitar el riesgo de insuficiencia renal por fármacos a largo plazo.

- Advertencias y precauciones:
 - Análisis de sangre y orina: se han observado cambios tanto en la función renal como hepática en algunos pacientes. Por ello, se recomienda realizar evaluaciones de los principales parámetros renales (creatinina o nitrógeno ureico) y hepáticos (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento, después de tres y seis meses y cada seis a partir de entonces.

Se ha notificado con bastante frecuencia el aumento de las transaminasas hepáticas, sobre todo en los primeros seis meses de tratamiento. Este aumento suele rondar tres veces el límite superior de normalidad (LSN), pero se normalizan pasados los seis primeros meses.

En cuanto a la función renal, se observó una mayor incidencia, frente a placebo, de proteinuria. Sin embargo, también se normalizó la función y no se notificó ningún caso de insuficiencia renal grave.

Antes de iniciar el tratamiento, la mayoría de pacientes (98%) tenían valores de linfocitos normales. Al recibir tratamiento, el número medio de linfocitos descendió durante el primer año (alrededor de un 30%), alcanzando posteriormente una meseta.

Habrà que estar muy atento al riesgo de desarrollar linfopenia grave, por lo que se realizará hemograma completo antes de iniciar el tratamiento y cada tres meses una vez iniciado. En caso de linfopenia grave se interrumpirá el tratamiento (a menos de que el beneficio superase el riesgo) por riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), como se detallará a continuación, u otras infecciones oportunistas.

- LMP: producida por una infección oportunista por el virus John-Cunningham (VJC)³³. Afecta a la sustancia blanca subcortical del SNC y puede ser mortal o producir una discapacidad muy severa. El VJC aparece en la población general muy comúnmente, pero solo es en caso de linfopenia cuando produce la infección, desencadenando la LMP. Por ello, ante cualquier sospecha de LMP se interrumpirá el tratamiento.
- Reacciones adversas: es un tratamiento muy bien tolerado por los pacientes. Por ello, además de su eficacia, se ha convertido en poco tiempo en un fármaco de primera línea para pacientes con EMRR.

Las principales reacciones adversas notificadas fueron rubefacción y acontecimientos gastrointestinales, como diarrea o dolor abdominal. Estas últimas desaparecieron con la toma conjunta de alimentos. Además, solo suelen aparecer al principio del tratamiento, durante el primer mes.

Cabe destacar que el DMF ha sido utilizado durante más de cuarenta años en Alemania para tratar la psoriasis, por lo que su perfil de seguridad es bastante conocido.

- Aubagio® 14 mg: teriflunomida (TFM)

- Mecanismo de acción: es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa (DHO-DH), necesaria para la síntesis de novo de la pirimidina en las células T y otras células que se dividen rápidamente³⁴. Así, bloquea la proliferación de linfocitos B y T activados, ya que

necesitan la síntesis de novo de la pirimidina para expandirse a través de la BHE y llegar al SNC.³⁵

- Efectos farmacodinámicos: produce una leve reducción de linfocitos, reduciendo así la patogenia de linfocitos B y T reactivos.
- Eficacia clínica y seguridad: su eficacia en pacientes con EMRR se demostró en dos estudios controlados con placebo, TEMSO³⁶ y TOWER³⁷, que evaluaron la dosis única diaria de TFM 14 mg. Las principales variables a medir y resultados se resumen a continuación (TABLA 2):

ESTUDIO	TRATAMIENTO		RESULTADOS		
	Tratamiento	Control	Variables de resultado	TFM 14 mg	Placebo
TEMSO ³⁶ N=1088 108 semanas	TFM 14 mg	Placebo	Tasa anual de recaídas	0.37	0.54
			Riesgo de progresión de la discapacidad mantenida durante: -12 semanas -24 semanas	20.2% 13.8%	27.3% 18.7%
TOWER ³⁷ N=1169 48 semanas	TFM 14 mg	Placebo	Tasa anual de recaídas	0.32	0.501
			Riesgo de progresión de la discapacidad mantenida durante: -12 semanas -24 semanas	15.8% 11.7%	21% 13.3%

Tabla 2. Estudios TEMSO³⁶ y TOWER³⁷. TFM vs. placebo

Así, se ha demostrado que la administración de 14 mg diarios de TFM muestran una tasa anual de recaídas de 0.37 y 0.32 frente a 0.54 y 0.501 de placebo (pacientes sin tratamiento). Por tanto, se demuestra que el fármaco es eficaz en el principal efecto buscado: la reducción del número de brotes.

- Propiedades farmacocinéticas: tras su administración oral se absorbe casi por completo en el intestino delgado. Se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (99%). La principal forma de biotransformación es la hidrólisis, siendo la oxidación una forma menor. Se excreta principalmente a través de la bilis como fármaco inalterado.
- Advertencias y precauciones:
 - Monitorización: antes de iniciar y durante el tratamiento se deben evaluar los siguientes parámetros:
 - Alanina aminotransferasa (ALT): se produce un aumento entre dos y tres veces el LSN. Se recomienda la siguiente frecuencia de determinación de transaminasas hepáticas: antes del tratamiento y

periódicamente cada quince días durante los primeros seis meses de tratamiento y, tras este tiempo de tratamiento, cada ocho semanas.

- Recuento sanguíneo completo incluyendo fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas: se observó un descenso medio de leucocitos del 15% de los niveles basales.
- Hipoproteinemia: ya que TFM está altamente ligada a las proteínas y su unión depende de las concentraciones de albúmina, se espera que las concentraciones de TFM libre en plasma aumenten en pacientes con hipoproteinemia, por ejemplo, con síndrome nefrótico.
- Reacciones cutáneas: se han descrito reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (reacción cutánea grave en respuesta a la administración de medicamentos) y necrólisis epidérmica tóxica.
- Reacciones adversas: las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados fueron: diarrea, aumento de transaminasas (principalmente ALT, sobre todo durante los primeros seis meses de tratamiento), náuseas y alopecia. Otras reacciones adversas descritas fueron hipertensión, aparición de infecciones oportunistas, alteraciones hematológicas (principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos) y neuropatía periférica.

TFM es un metabolito de leflunomida por lo debemos tener en cuenta el amplio conocimiento que ya se tiene de este medicamento que lleva siendo utilizado como inmunosupresor durante más de 10 años.

2. Fármacos de segunda línea:

- Gilenya[®] 0,5 mg: fingolimod (FTY720)
 - Mecanismo de acción: actúa como un superagonista del 1-fosfato de esfingosina (S1P) de los receptores linfocitarios, que causa la internalización del receptor aberrante³⁸. Dado que este receptor es necesario para la correcta salida de estas células de los tejidos linfoides secundarios, un número significativo de linfocitos queda atrapado en los ganglios linfáticos³⁹. Este efecto es selectivo para las células T de memoria CCR7⁺, mientras que las células T de memoria CCR7⁻ se ven menos afectadas y algunas siguen circulando⁴⁰. Es decir, al ser un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos y bloquear la capacidad de los

linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, el FTY720 no produce una disminución de los linfocitos sino una redistribución de los mismos⁴¹.

Esta redistribución de los linfocitos reduce la infiltración de células linfocitarias patógenas (causantes de las lesiones de EM), incluyendo células proinflamatorias T_H17, al SNC, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso.

El metabolito farmacológicamente activo es el fingolimod fosfato.

Está indicado en EMRR muy activa.

o Efectos farmacodinámicos:

- Sobre el sistema inmune: es un potente inmunosupresor. Después de la primera dosis el recuento de linfocitos en la sangre periférica disminuye aproximadamente al 75% de los valores basales. Con la continuación de la dosis diaria, el recuento de linfocitos sigue disminuyendo, llegando a un recuento mínimo de aproximadamente 500 células/microlito (30% de los valores basales). El 18% de los pacientes llegaron a un recuento mínimo por debajo 200 células/microlito al menos durante una ocasión⁴¹.

Con el tratamiento crónico de una dosis diaria se mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B circulan frecuentemente a través de los órganos linfoides y son las células más afectadas por FTY720.

- Sobre el sistema cardiovascular: al inicio del tratamiento produce una reducción transitoria del ritmo cardiaco y una disminución de la conducción auriculoventricular.

o Eficacia clínica y seguridad: en estudio de fase II, doble ciego, controlado por placebo, FTY720 demostró buen perfil de seguridad y eficacia⁴².

El ensayo D2301 (FREEDOMS)⁴³ fue un ensayo de fase III de dos años de duración y que destacó los siguientes resultados (TABLA 3):

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
VARIABLES CLÍNICAS		
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,18	0,40
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	70%	46%
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses	17%	24%

Tabla 3. Estudio D2301⁴³. FTY720 vs. placebo

Se puede observar el buen perfil de eficacia que presenta el FTY720 al reducir algo más de la mitad la tasa anualizada de brotes, así como la progresión de discapacidad a los tres meses de tratamiento.

Además, también se demostró una reducción significativa de la tasa de recaídas en comparación con la pauta de interferón beta 1A intramuscular⁴⁴.

- Propiedades farmacocinéticas: la absorción es bastante lenta, pero prácticamente completa. Una vez absorbido en el intestino, se distribuye altamente a los glóbulos rojos. Se transforma por fosforilación estereoselectiva al enantiómero S farmacológicamente activo fingolimod fosfato. Se elimina por catálisis oxidativa a través de CYP4F2 (interacciones). Se excreta por orina, permaneciendo bastante tiempo en el organismo (hasta treinta y cuatro días).
- Advertencias y precauciones / reacciones adversas: FTY720 se ha convertido en un tratamiento de segunda línea para EM no por su menor eficacia (que es equiparable a los de primera línea), sino por sus numerosas y peligrosas reacciones adversas.
 - Bradirritmia: se produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco y se le asocia a un retraso de la conducción auriculoventricular (AV), incluyendo la aparición de notificaciones de bloqueo AV total y transitorio⁴⁵.
 - Bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo II o superior, síndrome del seno enfermo, bloqueo cardiaco sinoauricular, historial de bradicardia sintomática o prolongación significativa de QT.
 - Tratamiento concomitante con fármacos bradicardizantes como los beta-bloqueantes o antagonistas del calcio: por lo explicado anteriormente, puede producir bradicardia grave y bloqueo cardiaco.
 - Infecciones: recordamos que el FTY720 reduce el recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores basales. Antes y durante el tratamiento se realizarán hemogramas completos.
 - LMP: como DMF, pacientes tratados con FTY720 puede desarrollar LMP, siempre que sean anti-VJC positivos.³³

- Función hepática: como DMF y TFM, FTY720 también produce aumento de las transaminasas hepáticas (ALT, GGT y AST), hasta alcanzar tres veces el LSN. Como los demás tratamientos, suele revertir dos o tres meses después de iniciar el tratamiento.
 - Efectos respiratorios: se observaron leves disminuciones en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV₁) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. Por tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
 - Interrupción del tratamiento: debido a la larga semivida del FTY720, en caso de suspender el tratamiento no se podrá recibir otro tratamiento modificador de la EM, como mínimo, hasta seis semanas después.
3. **Nuevos fármacos orales en investigación**: como decimos, las ventajas de la administración oral en estos pacientes ha potenciado mucho la búsqueda de nuevos fármacos, con algunos resultados prometedores.
- **Laquinimod**: actúa modulando la liberación del factor de crecimiento transformante de tipo beta (TFG-β). Se ha demostrado reducción significativa del 44% en lesiones activas de resonancia magnética⁴⁶. Se están realizando dos ensayos fase III para demostrar eficacia clínica, uno comparado con placebo y otro con interferón beta 1A intramuscular.
 - **Cladribina**: es un análogo de purina fosforilada por la desoxicitidina quinasa, una enzima que se encuentra en los linfocitos⁴⁷. El fármaco fosforilado provoca alteración del metabolismo celular y daña al ADN, efectos que, finalmente, conducen a la muerte celular. Esto tiene su efecto importante en las células T CD4⁺⁴⁸. Los ensayos clínicos, desgraciadamente, han sido detenidos por falta de datos de seguridad.
 - **Minociclina**: es un antibiótico tradicional de la familia de las tetraciclinas que actúa inhibiendo las metaloproteasas de la matriz. El fármaco se encuentra en fase II y ha demostrado actividad antiinflamatoria y neuroprotectora⁴⁹, por lo que los resultados son prometedores en EMRR.

- Fenitoína: este fármaco antiepiléptico se está vinculando sorprendentemente en los últimos meses a la EM. Este fármaco parece ser neuroprotector frente a EM y neuritis óptica y podría favorecer la remielinización, incluso en formas progresivas. Sin duda estaremos expectantes ante los resultados de los ensayos clínicos fase II en curso.⁵⁰

CONCLUSIONES:

Se ha logrado un gran avance desde que saliese el primer fármaco aprobado para EM en el año 1993. El reto consiste ahora en poder conocer mejor los mecanismos moleculares que causan el daño, contribuir a explicar la patogenia y mejorar la correlación entre patología, imagen y clínica, de manera que estos avances permitan conocer mejor la enfermedad y ayudar al tratamiento de los pacientes que la padecen.

Tras el diagnóstico de EM, es importante discutir con el paciente las indicaciones, riesgos y beneficios de las diferentes alternativas terapéuticas. Un aspecto importante es recordar a los pacientes que estas terapias no curan la enfermedad, sino que previenen la aparición de nuevos brotes y retrasan la aparición de discapacidad asociada a EM.

Uno de estos hitos ha sido la comercialización de medicamentos modificadores de administración oral (DMF, TFM y FTY720). Esto ha supuesto una gran mejora en la calidad del paciente, al ser igual o más eficaces en la reducción de brotes que los medicamentos clásicos de administración parenteral y al mejorar aspectos como adherencia al tratamiento, comodidad y molestias ocasionadas, menor utilización de recursos sanitarios y, por ende, menor gasto hospitalario.

DMF, TFM y FTY720, que actúan por distintas vías para producir neuroprotección e inmunomodulación, han demostrado eficacia significativa en sus respectivos ensayos clínicos frente a placebo y frente a tratamientos clásicos, como interferón beta 1A intramuscular o acetato de glatiramer, así como una menor incidencia de reacciones adversas, sobre todo en el caso de DMF.

Sin duda aún el camino está lejos, pero de eso se trata, de avanzar un poco más a partir de lo que otros legaron y de seguir soñando con construir un mundo libre de EM para nuestros hijos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Hellings N., Raus J., Stinissen P., Insights into the immunopathogenesis of multiple sclerosis, *Immunol Res*, 2002; 25 (1): 27-51
2. Kornek B., Lassmann H., Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note, *Brain Pathol*, 1999; 9 (4): 651-656
3. Bitsch A., Schuchardt J., Bunkowski S., Kuhlmann T., Bruck W., Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation, *Brain*, 2000; 123 (pt6): 1174-1183
4. Trapp B.D., Peterson J., Ransohoff R.M., Rudick R., Mork S., Bo L., Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 1998; 338 (5): 278-285
5. Neumann H., Medana I.M., Bauer J., Lassmann H., Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases, *Trends Neurosci*, 2002; 25 (6): 313-319
6. Neumann H., Schmidt H., Cavalie A., Jenne D., Wekerle H., Major histocompatibility complex (MHC) class I gene expression in single neurons of the central nervous system: differential regulation by interferon (IFN)-gamma and tumor necrosis factor (TNF)-alpha, *J Exp Med*, 1997; 185(2): 305-316
7. Medana I., Martinic M.A., Wekerle H., Neumann H., Transection of major histocompatibility complex class I-induced neurites by cytotoxic T lymphocytes, *Am J Pathol*, 2001; 159(3): 809-815
8. Werner P., Pitt D., Raine C.S., Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage, *Ann Neurol*, 2001; 50(2): 169-180
9. Lindberg C., Andersen O., Vahlne A., Dalton M., Runmarker B., Epidemiological investigation of the association between infectious mononucleosis and multiple sclerosis, *Neuroepidemiology*, 1991; 10: 62-65
10. Haahr S., Höllsberg P., Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection, *Rev Med Virol*, 2006; 16: 297-310
11. Ascherio A., Munger K.L., Lennette E.T., Spiegelman D., Hernan M.A., Olek M.J., *et al.* Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study, *JAMA*, 2001; 286: 3083-3088
12. Sundström P., Nyström M., Ruuth K., Lundgren E., Antibodies to specific EBNA-1 domains and HLA DRB1*1501 interact as risk factors for multiple sclerosis, *J Neuroimmunol*, 2009; 215: 102-107

13. Lycke, J., Svennerholm M., Hjelmquist E., Frisen L., Badr G., Andersson M., *et al.* cyclovir treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. A randomized, placebo-controlled MRI study of anti-herpes virus therapy in MS, *Neurology*, 2002; 58: 31-36
14. Gardell J.L., Dazin P., Islar J., Menge T., Genain C.P., Lalive P.H., Apoptotic effects of Human Herpesvirus-6A on glia and neurons as potential triggers for central nervous system autoimmunity, *J Clin Virol*, 2006; 37 Suppl 1: S11-S16
15. Tait A.R., Straus S.K., Phosphorylation of U24 from Human Herpes Virus type 6 (HHV-6) and its potential role in mimicking myelin basic protein (MBP) in multiple sclerosis, *FEBS Lett*, 2008; 582: 2685-2688
16. Pietiläinen J., Virtanen J.O., Uotila L., Salonen O., Koskiniemi M., Färkkilä M., HHV-6 infection in multiple sclerosis. A clinical and laboratory analysis, *Eur J Neurol*, 2010; 17: 506-509
17. Ebers G.C., Sadovnick A.D., The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility, *J Neuroimmunol*, 1994; 54: 1-17
18. Oksenberg J.R., Seboun E., Hauser S.L., Genetics of demyelinating diseases, *Brain Pathol*, 1996; 6: 289-302
19. Rosati G., The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update , *Neurol Sci*, 2001; 22(2): 117-139
20. Koch-Henriksen N., Sorensen P.S., The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology, *Lancet*, 1996; 9(5): 520-532
21. Sadovnick A.D., Ebers G.C., Dyment D., Risch N.J., and the Canadian Collaborative Study Group, Evidence for the genetic basis of multiple sclerosis, *Lancet*, 1996; 347: 1728-1730
22. Haines J.L., Terwedow H.A., Burgess K., *et al.* Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. The Multiple Sclerosis Genetics Group, *Hum Mol Genet*, 1998; 7(8): 1229-1234
23. Svejgaard A., The immunogenetics of multiple sclerosis, *Immunogenetics*, 2008; 60(6): 275-286
24. Iridoy Zulet M, *et al.* Modificaciones epigenéticas en neurología: alteraciones en la metilación del ADN en la esclerosis múltiple. *Neurología*, 2015. [citado el 24 de mayo de 2015].
25. Lublin F.D., Reingold S.C., Defining the clinical course of multiple sclerosis; results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (EE.UU.). Advisory Committee on new agents in multiple sclerosis, *Neurology*, 1996; 46: 907-911

26. Wingerchuk D.M., Carter J.L, Multiple sclerosis: current and emerging disease modifying therapies and treatment strategies, Mayo Clin Proc, Elsevier Inc, 2014; 89(2): 225–240
27. Cross A.H., Naismith R.T. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis, J Intern Med, 2014; 275(4): 350–363
28. Mendibe M., Villaverde R., Ramió L., Nuevas terapias en desarrollo para la esclerosis múltiple, Esclerosis Múltiple, 2010; 11: 331-332
29. Königsberg M., Nrf2: La historia de un nuevo factor de transcripción que responde a estrés oxidativo, REB, 2007; 26(1): 18-25
30. Ficha técnica Tecfidera®
31. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2012 Sep 20; 367(12): 1098-107. Erratum in: N Engl J Med, 2012 Dec 13; 367(24): 2362
32. Gold R, Kappos L, Arnold DL, *et al.* N Engl J Med. 2012; 367: 1098-1107. Erratum in: N Engl J Med, 2012; 367:2362
33. Cedeno F., Penalva de Oliveira A.C., Vidal J.E., Trujillo J.R., Virus neurotrópicos: el virus JC y la leucoencefalopatía multifocal progresiva, Rev Mex Neuroci, 2006; 7(1): 46-54
34. Cherwinski H.M., Cohn R.G., Cheung P., Webster D.J., Xu Y.Z., Caulfield J.P., *et al.* The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis, J Pharmacol Exp Ther, 1995; 275: 1043-1049
35. Ficha técnica Aubagio®
36. O'Connor PW, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, *et al.* Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis, N Engl J Med, 2011; 365: 1293-303
37. Confavreux, C., Li, D., Freedman, M., Truffinet, P., Benzerdjeb, H., Wang, D., *et al.* Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years, MultScler, 2012, 18: 1278–1289
38. Brinkmann V., Davis M.D., Heise C.E., Albert R., Cottens S., Hof R., *et al.* The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors, J Biol Chem, 2002; 277:21453-2157
39. Matloubian M., LoC.G., Cinamon G., Lesneski M.J., Xu Y., Brinkmann V., *et al.* Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. Nature, 2004;427:355-360

40. Mehling M., Brinkmann V., Antel J., Bar-Or A., Goebels N., Vedrine C., *et al.* FTY720 therapy exerts differential effects on t cells subsets in multiple sclerosis, *Neurology*, 2008; 71:1261-1267
41. Ficha técnica Gilenya®
42. Kappos L., Antel J., Comi G., Montalban X., O'Connor P., Polman C.H., *et al.* Oral fingolimod (FYT720) for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 2006; 355: 1124-1140
43. Kappos L., O'Connor P., Radue EW, Polman C., Hohlfeld R., Selmaj K., Ritter S., Schlosshauer R., von Rosenstiel P., Zhang-Auberson L., Francis G., *et al.* Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial, *Neurology*, 2015; 84(15): 1582-1591
44. Cohen J.A., Barkhof F., Comi G., Hartung H.P., Khatri B.O., Montalban X., *et al.* TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 2010; 362(5): 402-415
45. Kappos L., Radue E.W., O'Connor P., Polman C., Hohlfeld R., Calabresi P., *et al.* FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 2010; 362(5): 387-401. Epub 2010 Jan 20
46. Polman C., Barkhof F., Sandberg-Wollheim M., Linde A., Nordle O., Nederman T., *et al.* Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS, *Neurology*, 2005; 64: 987-991
47. Beutler E., Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), *Lancet*, 1992; 340: 952-956
48. Beutler E., Koziol J.A., McMillan R., Sipe J.C., Romine J.S., Carrera C.J., Marrow suppression produced by repeat doses of cladribine, *Acta Haematol*, 1994; 91: 10-15
49. Chen X., Ma X., Jiang Y., Pi R., Liu Y., Ma L., The prospects of minocycline in multiple sclerosis, *J Neuroimmunol*, 2011; 235(1-2): 1-8
50. Raftopoulos R., Hickman S.J., Toosy A., Sharrack B., Mallik S., Paling D., Altmann D.R., Yiannakas M.C., Malladi P., Sheridan R., Sarrigiannis P.G., Hoggard N., Koltzenburg M., Wheeler-Kingshott C.A.M., Schmierer K., Giovannoni G., Miller D.H., Kapoor R., Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial, *Neurology*, 2016; 15(3): 259-269