



Trabajo de Fin de Estudios de Grado en Farmacia

Por Sebastiano Garonna

Madrid, 28 de febrero de 2014

***“Impacto del Natalizumab sobre la población linfocitaria B:
un estudio retrospectivo.”***

Tutora: Profa. Dra. Doña Irene Iglesias

ABSTRACT:

La esclerosis múltiple es una compleja enfermedad del Sistema Nervioso Central, caracterizada por una progresiva desmielinización de los axones del SNC y de la corteza espinal. La formación de esta enfermedad es debida a una combinación de diferentes factores: infecciosos, genéticos y ambientales, aunque la verdadera causa de la enfermedad sigue siendo objeto de estudio. En el 2007 la entrada en el mercado del Natalizumab, un anticuerpo monoclonal, ha enriquecido la lista de los tratamientos base utilizados hasta entonces presentes en el mercado. Aunque haya acertado su eficacia clínica en aquellas personas afectadas por esclerosis múltiple progresiva remitente, se ha demostrado que la utilización prolongada de este medicamento puede tener un efecto no solo sobre la población linfocitaria en particular modo los linfocitos B inmaduros, pero también sea una de las causas de padecer leuco encefalopatía multiforme, provocando la muerte de los pacientes. El objetivo de ese estudio ha sido estudiar las modificaciones linfocitarias de una cohorte de pacientes bajo tratamiento de NAT durante 5 años y determinar una relación entre los cambios de las células inmunitarias B con los datos clínicos de los pacientes.

A Franco e Maria Grazia, senza di voi tutto questo non sarebbe stato possibile...

Indice:

1) Introducción:

- *Etiopatogenesis*
- *Fisiopatología*
- *Síntomas*
- *Formas de EM*
- *Natalizumab*

2) Materiales y métodos

3) Resultados

4) Discusión

5) Conclusión

6) Agradecimientos

7) Bibliografía

1 INTRODUCCIÓN:

La esclerosis múltiple es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes en el mundo occidental, diagnosticado entre los 20-40 años de edad, siendo más común en el sexo femenino. Existen dos millones de personas afectadas por esta enfermedad, de las cuales 40.000 han sido registradas en España.

La EM ha sido definida como enfermedad inflamatoria y desmielinizante del SNC, que evoluciona a lo largo de los años en modo progresivo, caracterizada por episodios de recaída de la enfermedad y de ataques. En la EM la mielina se pierde en múltiples áreas dejando en ocasiones, cicatrices (esclerosis). Estas áreas lesionadas se conocen también con el nombre de placas de desmielinización. La mielina no solamente protege las fibras nerviosas sino que también facilita su función. Si la mielina se destruye o se lesiona, la habilidad de los nervios para conducir impulsos eléctricos desde y al cerebro se interrumpe y este hecho produce la aparición de síntomas. Afortunadamente la lesión de la mielina es reversible en muchas ocasiones provocando graves lesiones permanente invalidantes en diferentes sitios de la sustancia blanca del cerebro.

Etiopatogénesis:

Como hemos dicho al principio, la EM, es una enfermedad multifactorial y compleja, propia por su carácter polifacético. Se han estudiado y aplicado diferentes modelos que puedan explicar en parte algunos factores intrínsecos de la enfermedad, a partir de los cuales se han desarrollado medicamentos.

1. EAE: (Modelo inmune encefalomiелitis autoinmune experimental)

La EAE es una enfermedad inflamatoria del SNC, mediada por linfocitos TCD4, ampliamente ultimada para el estudio de la EM.

Se inyectan a una rata linfocitos T encefalitogénicos obtenidos de la sensibilización de otro animal, EAE pasiva; mientras por la EAE activa, se inyecta un homogéneo de cerebro de conejo a nivel intramuscular, junto a adyuvantes de Freund y toxina pertussis. Esta inmunización desencadena una respuesta inmunitaria que dará lugar a la aparición de células T auto reactivas que proliferan en los órganos linfoides secundarios, seguida da una fase efectora con extravasación de los linfáticos T a través de la BHE hacia el SNC, como de monocitos y macrófagos atraído por la quimiocinas y citosina liberadas por los linfocitos T. La capacidad fagocitaria de los monocitos y de las microglías del SNC lleva la desmielinización de los tractos axonales.

2. TMEV: (Modelo de la encefalomiелitis murina por infección con virus de Theiler)

El virus de Theiler es un picornavirus entérico (genero cardiovirus) formado por una única cadena de RNA de polaridad positiva. Existen varias cepas que se distinguen en función de su virulencia. Estas inducen en ratones sensibles genéticamente un trastorno bifásico que consta de una primera etapa aguda (polioencefalomiелitis) seguida por una segunda fase crónica desmielinizantes que afecta principalmente a la medula espinal y de la sustancia blanca así como por infiltrados de linfocitos CD4 y CD8.

Los signos clínicos de la fase crónica demielinizante, reproducen las características de la EM crónica progresiva en término de deterioro neurológico continuo que comienza con espasticidad, fallos de coordinación motora, debilidad de las extremidades. En la actualidad los modelos EAE y TMEV-IDD, son lo más utilizados para validar el efecto terapéutico de nuevo compuesto en EM. Concretamente con el interferón- β , acetato de glatiramer y el Natalizumab. Aunque otros ensayos preclínicos han dado éxitos variables debido a la complejidad de la etiopatogenia de la EM.

Origen Ambiental:

La contribución del ambiente a la etiología de la EM está basado en el estudio migratorio de las poblaciones entre áreas geográficas diferentes. Resumiendo, se ha podido diferenciar entre aquellas personas que migraron de un área geográfica a otra antes de cumplir los 15 años de edad, en las que se ha visto que asumían las características del área de acogida, respecto a aquellos que migraron después de los 15 años, que mantenía las características de la zona de origen.

Muchas explicaciones se han propuesto y desarrollado en la literatura, así como la influencia de la presencia de sol y la inmunoregulacion de las células como la biosíntesis de la vitamina D y la secreción de la melatonina. Siendo la EM, una enfermedad que afecta en particular modo las poblaciones occidentales y del Norte Europa, en mayor cantidad a las mujeres, con una media de 2:1. También se ha estudiado como la EM es prevalente en aquellas áreas a mayor desarrollo económico.

Origen viral:

Entre los posibles agentes infecciosos que se encuentran relacionados a la EM y por los cuales se han hecho especulaciones sobre la posibilidad de encontrar una explicación a la etiología de la enfermedad se encuentran 3 virus:

- EBV: se han encontrado casos de personas con mayor riesgo en desarrollar EM, si previamente habían padecido mononucleosis infecciosa. Más aun, en estudios prospectivos de casos y controles se ha visto que los pacientes que desarrollan EM presentan título de anticuerpo anti antígeno nuclear EBV más alto.

- Herpes virus 6.
- Retrovirus.

Origen genético:

La esclerosis múltiple es una enfermedad genética compleja que muestra una modesta heredabilidad, aunque tenga un componente genético importante. Ese no se hereda según un patrón simple de transmisión mendeliana, aun así se han logrado grandes avances en los últimos años gracias al desarrollo de los estudios de asociación en el genoma completo (Genome Wide Association Studies, GWAS), que permiten analizar varios cientos de miles de SNP a lo largo de todo el genoma simultáneamente. Se han encontrado unos cuantos alelos de riesgo implicados en la EM, con particular atención por aquellos relacionados con el sistema HLA que pero actúan individualmente y tienen un efecto modesto por la interpretación de la enfermedad.

Fisiopatología:

Los modelos animales EAE-TMEV, demuestran que la desmielinización inflamatoria es el resultado de una activación del sistema inmunitario y apoya la teoría que considera que la EM sea una enfermedad autoinmune.

La infiltración de los linfocitos T en el SNC es una etapa crítica. Los mecanismos moleculares que llevan a la migración de los linfocitos en el sistema nervioso central los podemos esquematizar en 3 etapas.

La primera etapa es la unión de los linfocitos a la pared endotelial mediante un enlace carbo-selectina. Esta unión se consolida debido a la interacción con una integrina linfocitaria VLA-4($\alpha\beta 1$) y una inmunoglobulina endotelial, (VCAM-1).

En la segunda etapa, los linfocitos gracias a la unión de moléculas quimio-atractivas en sus receptores pasan a través de las células endoteliales. Estudios recientes han demostrado como el aumento de ciertas quimioquina del LCR junto a la secreción de metaloproteasas específicas contribuyan a la destrucción de la barrera hemato-encefálica y facilitan así la entrada de los linfocitos T. Todos estos desequilibrios favorecen la infiltración linfocitaria y la cascada inflamatoria que llevará a la destrucción de los tejidos. Los linfocitos T una vez entrado en el SNC, en particular modo los Th 1 y Th2, atacan directamente la guaina de mielina de los axones. Juntos a los linfocitos también los macrófagos y las microglías activados incrementan los daños axonales.

En la etapa final, las degeneraciones axonales debidas a las apoptosis de los oligodendrocitos y la desmielinización son el motivo de los déficit neuronales irreversibles y progresivos. Estudios recientes también han demostrado que la pérdida de canales de sodio influya en la correcta propagación del impulso nervioso e de la información neuronal. A partir de aquí se ha desarrollado la fampiridina, bloqueante de los canales de potasio. Al bloquear los canales de potasio, reduce la fuga de corriente iónica a través de estos canales y, prolonga la repolarización

e intensifica la formación del potencial de acción en los axones desmielinizados y en la función neurológica.

Síntomas típicos:

Parestesia; signo de Lhermitte; síndromes piramidales; claudicación; monoplejía, paraplejía, hemiplejía, tetraplejía; dismetría, disartria; pérdida de la visión; afectación del nervio óptico; neuralgia facial; problemas de deglución, síndrome vestibular central; problemas cognitivos (memoria y concentración); problemas de retención urinaria; problemas sexuales; depresión; dolor; epilepsia; disartria paroxística.

Evolución de la EM:

La evolución de la EM varía con el tiempo. Se ha esquematizado en cuatro grupos las diferentes formas de evolución de la enfermedad.

1. Forma Remitente:

Es la forma más frecuente y la más típica. Marcada por brotes donde aparecen todos los síntomas clínicos típicos de la enfermedad y otras fases de mejoría de los síntomas clínicos, llamadas fases de remisión.

Los brotes se caracterizan por periodos donde se presentan o se acentúan los síntomas neurológicos por más de 24 horas. Durante el periodo de los ataques hay una fase de partida intermitente de los síntomas seguida por una fase de estabilización antes de volver a la normalidad.

2. Forma secundaria progresiva:

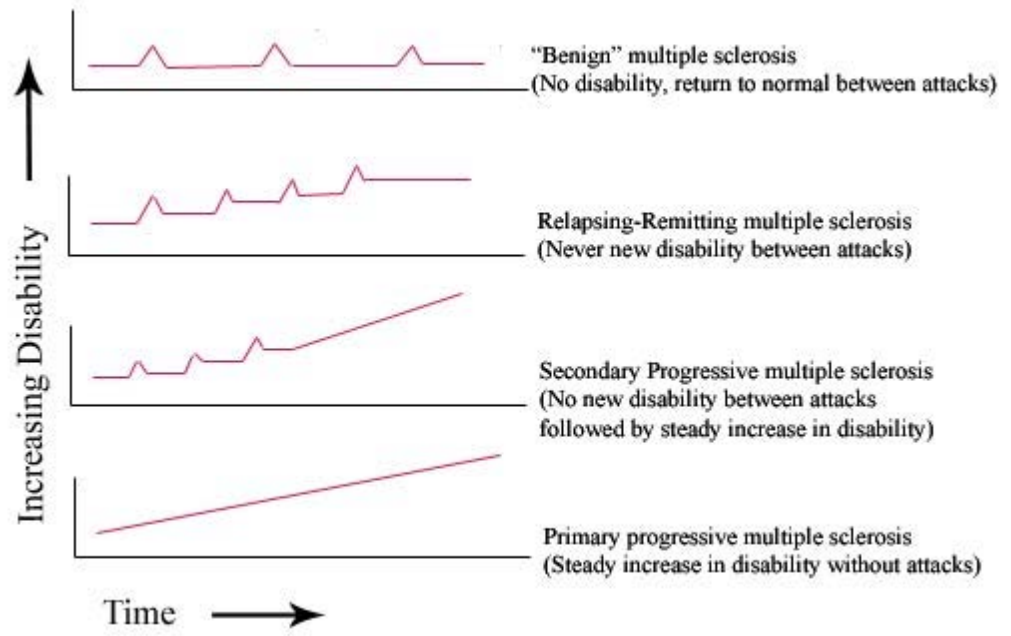
Es una progresión de la discapacidad, sin o con brotes.

3. Forma progresiva primitiva:

Bajo esta forma de EM, los problemas neurológicos empeoran y siguen en modo constante por seis meses, sin ciclos de ataque-remisión.

4. Forma progresiva remitente:

Evolución lenta e continua, asociada a unos brotes marcados.



Natalizumab:

Los anticuerpos monoclonales representan un nuevo tipo de medicamento y por tanto una nueva esperanza para los pacientes que no responden a la terapia convencional. Gracias a su desarrollo, las estrategias terapéuticas en la EM se han mostrado más específicas. El NAT ha sido el primer anticuerpo monoclonal aprobado por el tratamiento de la esclerosis múltiple, mejorando las vidas de los pacientes afectados. El Natalizumab (TYSABRI®, Biogen dec), introducido en comercio en el 2007 es un anticuerpo anti- α 4-integrina.

1. Indicación terapéutica:

Está indicado como tratamiento en monoterapia por las formas remitente-recurrente con el objetivo de prevenir los brotes y retrasar la progresión de los hándicap.

2. Posología:

Administración hospitalaria por perfusión intravenosa por una hora, los pacientes tienen que quedarse en observación durante la perfusión y una hora después del tratamiento con el fin de evitar la revelación de eventuales formas de hipersensibilidad.

En adulto se recomienda la dosis recomendada es de 300 mg administrado por Perfusión intravenosa una vez cada 4 semanas.

En anciano no es recomendado, debido a la ausencia de datos. En jóvenes y niños y en mujeres embarazadas en contraindicados.

En el caso por el cual los pacientes después de 6 meses no muestren ningún tipo de beneficio, se tendrá que optar por otra terapia.

El tratamiento con Natalizumab habrá que reconsiderarse después de tres años de tratamiento debido al riesgo de LEMP. En el caso que los beneficios del medicamento sean mayores que el riesgo que aportaría un tratamiento prolongado, el médico tendrá que seguir con la terapia monoclonal.

3. Efectos adversos:

1. LEMP, la leucoencefalitis multifocal progresiva es una encefalopatía de evolución subaguda del SNC. Es una infección oportunista, debida a la reactivación del virus JC, que ataca la sustancia blanca, subcortical. Es una infección que lleva a la muerte del paciente en un periodo de 6 meses. La reactivación del virus es debida a diferentes factores: insuficiencia del sistema inmunitario, inmunosupresión sistemática, cáncer. La replicación de virus JC provoca una destrucción masiva de la mielina. Mediante IRM se pueden obtener imágenes de la sustancia blanca con características lesiones microscópicas que se extienden y

pueden fusionar entre ellas. Los primeros síntomas son problemas visuales, motores y cognitivos, estas manifestaciones incluyen también problemas sensoriales, vértigos y convulsiones. Datos clínicos han demostrado que un paciente cada dos después de dos-tres años de tratamiento puede contraer LEMP. Por ese motivo antes, durante y después del comienzo del tratamiento los pacientes están sujetos a un riguroso examen con IRM, y del LCR, con el fin de detectar la aparición o la agravación de los signos neurológicos. En el caso que se manifiesten nuevos síntomas el tratamiento este tiene que ser suspendido repentinamente.

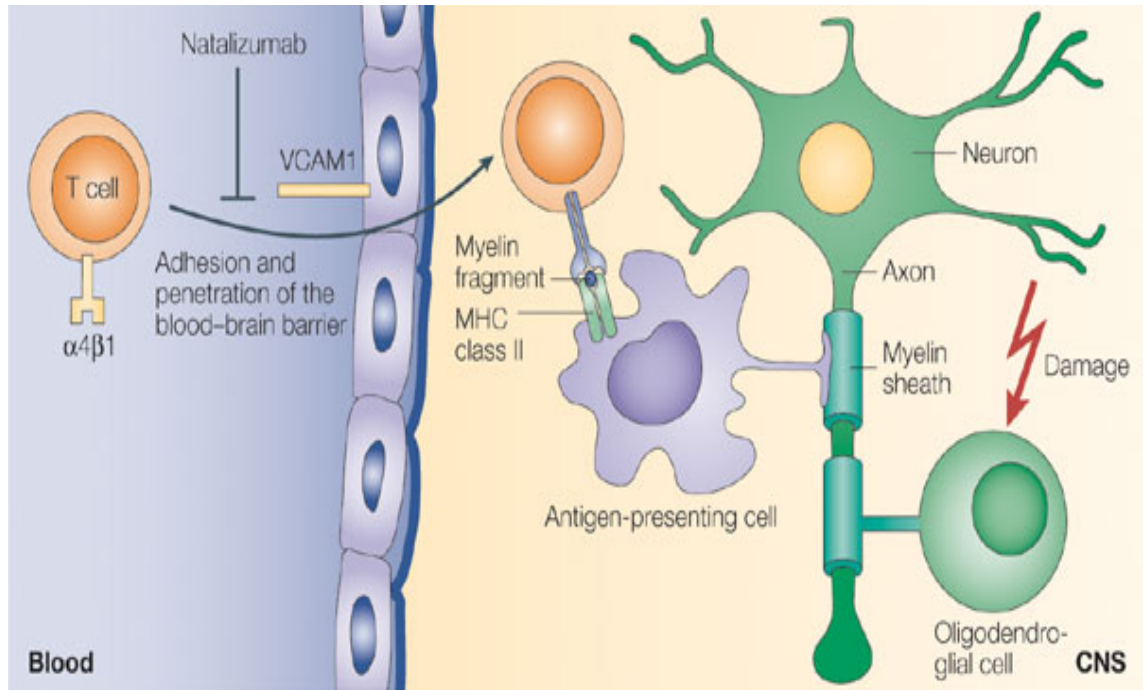
2. Hipersensibilidad: urticaria, edemas, dificultades respiratorias.
3. Infecciones herpéticas por Herpes-Simplex.
4. Un empeoramiento de la enfermedad puede pensar a la presencia de anticuerpo anti- natalizumab. En caso de positividad de la resistencia el tratamiento tendrá que ser suspendido.
5. Problemas hepáticos.
6. Aumento de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, eritroblastos pero no de neutrófilos. Importante y a la base de este estudio es el aumento en gran cantidad de linfocitos B, a nivel periférico.

4. Interacciones:

Está contraindicada la asociación del NAT junto a interferón beta o acetato de glairamer.

5. Farmacodinamia:

Es un inhibidor selectivo de la subunidad $\alpha 4$ de las integrinas humanas; una vez unido a la integrina bloquea la interacción con el receptor VCAM-1, evitando en ese modo la migración de los linfocitos a través el endotelio hacia los tejidos inflamados. En la EM, las lesiones se deben a una migración por parte de los linfocitos T a través de la barrera hematoencefalica. Aunque no se sepa muy bien el mecanismo real de acción de ese fármaco, la teoría más acertada es que el NAT mediante su unión hacia las integrinas, inhiba el reclutamiento de las células inmunitarias hacia los tejidos inflamados. El Natalizumab, entonces, disminuirá indirectamente la formación de nuevas lesiones y disminuye la extensión de estas.



Nature Reviews | Drug Discovery

6. Farmacocinética:

La farmacocinética del Natalizumab se ha estudiado en diferentes ensayos con voluntarios sanos y pacientes afectados de EM. La dosis recomendada es una dosis fija de 300 mg, ya que la farmacocinética del fármaco no es lineal. Utilizando dosis de 3 mg por kilo de peso se obtiene una saturación de VLA-4 superior al 80% en los leucocitos de sangre periférica y concentraciones detectables durante ocho semanas. La vida media del natalizumab es de 16 ± 4 días. Los efectos biológicos persisten alrededor de 12 semanas y los cambios en la distribución celular del líquido cefalorraquídeo, unos seis meses tras la última perfusión. No se tienen datos sobre la farmacocinética del natalizumab en pacientes con EM que sean niños, ancianos o personas con insuficiencia hepática o renal.

2 MATERIALES Y MÉTODOS:

Población estudiada:

- Criterios de inclusión:
 - Los pacientes tienen que estar afectados por la forma de esclerosis múltiple remitente progresiva.
 - Cada paciente tiene que ser tratado por Natalizumab (Tysabri, 300mg) en perfusión cada mes a lo largo del periodo estudiado, aproximativamente 5 años.
 - El tratamiento no tiene que ser interrumpido, una interrupción será motivo de exclusión del estudio, excluyendo aquella persona que por motivo de embarazo hayan tenido que interrumpirlo para después empezar otra vez la terapia.
 - Por cada paciente se ha calculado la cantidad linfocitaria, mediante immunophenotyping, antes del comienzo de la terapia y cada seis meses, durante toda la terapia.

La cohorte estudiada, ha sido de 41 pacientes, a partir de los 53 estudiado anteriormente en el trabajo de Benedicte Beylot, “Impact du natalizumab sur le profil des sous-populations lymphocytaires dans le traitement de la sclérose en plaques” (2010). Por este estudio se han recogido los datos relativos al estudio de B.B. actualizándolo hasta 2013.

Datos demográficos:

Sexo: 28 mujeres y 11 hombres.

Edad media: 39 años.

Métodos:

Con el fin de obtener datos sobre la evolución de la población linfocitaria, en modo particular los linfocitos B, se han identificado la cantidad de linfocitos T, B et NK mediante immunphenotyping, antes del comienzo del tratamiento y durante.

Immunophenotyping:

Para calcular la población linfocitaria TCD4, TCD8, B y NK se ha utilizado la citometria de flujo.

Los valores de referencia del laboratorio por los linfocitos TCD4, TCD8, B, NK son los siguientes:

	ADULTES	
	Valeurs Absolues él/mm ³	Pourcentages %
Lymphocytes T CD3+	1030 à 2270	60 à 84
Lymphocytes TCD3+4+	640 à 1450	35 à 60
Lymphocytes TCD3+8+	300 à 830	15 à 37
Lymphocytes BCD19+	100 à 450	5 à 20
Lymphocytes NK CD3-CD16+56+	130 à 460	5 à 22

(TAB: 1)

Técnicas utilizadas:

Una vez obtenidos los datos del inmunofenotipado de cada uno de los pacientes, recogido cada seis meses a lo largo de 5 años y clasificado en una tabla de Excel, hemos calculado el valor absoluto de los linfocitos B, CD4, CD8, NK, CD9. En un segundo momento a partir de estos datos obtenidos, hemos calculado el aumento en porcentaje de los linfocitos B. Una vez obtenido el porcentaje del aumento hemos calculado la media, realizando un balance temporal por cada semestre con referimiento a los números de tratamientos.

- Media (0-6 month).
- Media (6-12 month).
- Media (12-18 month).
- Media (18-24 month).
- Media (24-30 month).
- Media (30-36 month).
- Media (36-42 month).
- Media (42-48 month).
- Media (48-54 month).
- Media (54-60 month).

La media y la mediana final de los valores así obtenidos, nos dará la posibilidad de hacer una comparación estadística mediante grafica de la evolución del impacto del natalizumab sobre la cantidad linfocitaria B a lo largo del periodo del tratamiento.

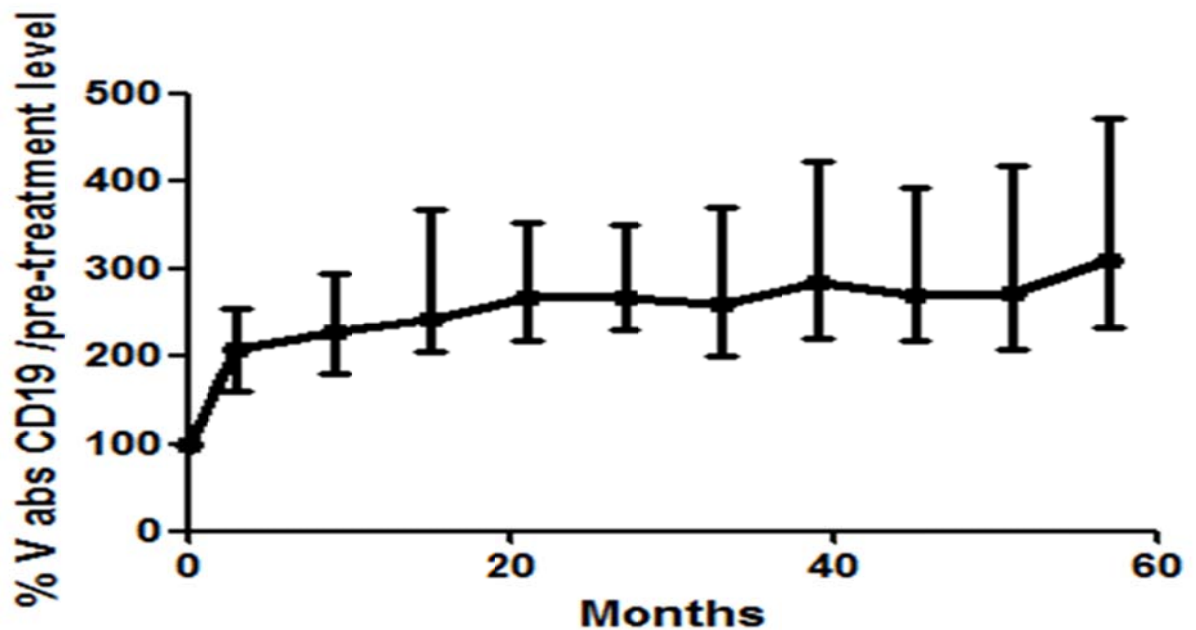
Correlación clínico-biológica:

Con el fin de entender la eficacia del tratamiento y su consecuencia en la población linfocitaria B, hemos recogido algunos datos clínicos relativos a la enfermedad y los hemos resumidos en tres criterios:

1. La puntuación EDSS durante todo el periodo de tratamiento, que nos permite ver la progresión o la regresión del hándicap.
2. El número de ataques durante la terapia.
3. Switch de terapia y las interrupciones del tratamiento debido a un empeoramiento de la enfermedad, embarazo o muerte.

3 RESULTADOS:

Una vez acabado los cálculos, hemos registrados y resumido la evolución de los linfocitos en una tabla general, donde podemos se ha puesto de manifiesto la cinética en varias etapas: un rápido aumento en los linfocitos B en unos pocos meses y luego un aumento más lento a poco menos de 2 años de tratamiento (pero estadísticamente significativo) un aumento y una meseta muy estable. Después de una interrupción los linfocitos B vuelven rápidamente a la normalidad.



(TAB: 2)

4 DISCUSIÓN:

Este estudio ha tenido como objetivo el describir la evolución de las células B, en los pacientes afectados de EM remitente-progresiva, tratados por Natalizumab, durante un periodo de 60 meses. Aunque en la literatura científica se hayan hecho diferentes estudios que demuestran un papel siempre más importante de los linfocitos B en la fisiopatología de la EM y el rol que juegan en el mecanismo del natalizumab, la importancia de nuestro estudio reside en el número de nuestra cohorte (41 pacientes) y la ventana terapéutica de 5 años, durante la cual se han registrado datos relativos a la población linfocitaria de cada paciente.

Ya a partir del estudio del 2010 de Benedicte Benyot, se habían puestos hipótesis sobre el rol de los linfocitos B, cual sería su papel en la EM y si con el aumento exponencial de estos habría alguna consecuencia con los datos clínico-biológicos. Debido a una cuestión de tiempo y de falta de datos, hasta ahora se quedó sin respuesta; pero gracias a nuestro trabajo hemos podido seguir a los mismos pacientes, una vez aplicado los criterios de exclusión y poder en este modo aclarar las interrogaciones dejadas sin respuesta.

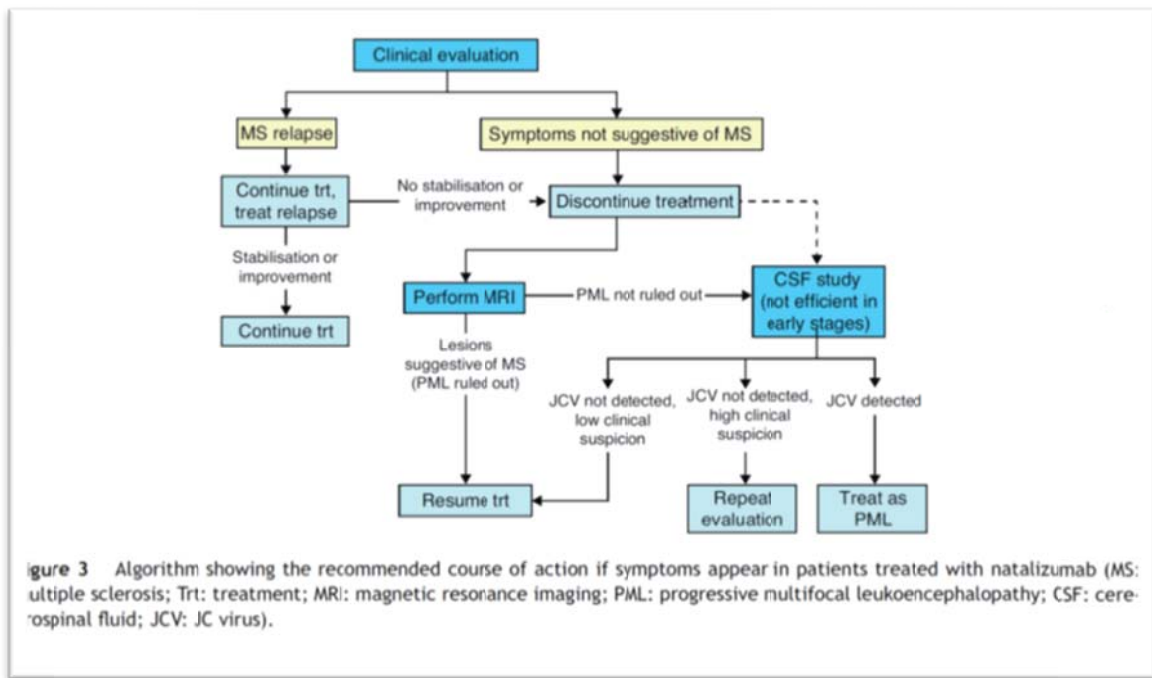
En el 2008 **Krumbholz et al.**, estudiando una cohorte de 17 pacientes tratada por natalizumab a lo largo de dos años, releva un aumento general, a partir de los primeros seis meses de tratamiento de la subpoblación linfocitaria, T, B y NK. Más adelante este dato fue reconfirmado en el 2010 por **Putzki** y su equipo donde efectivamente, este aumento descontrolado de linfocitos, y en particular de los B, se podía notar a partir de los primeros 3 meses. En nuestro estudio hemos visto que en la mayoría de los pacientes se puede notar un aumento independiente de toda la población linfocitaria durante los primeros seis meses, después de los cuales parece restar constante durante toda la fase del tratamiento. Aquí, tenemos que puntualizar que en algunos pacientes se ha notado un progresivo aumento durante toda la fase del tratamiento y en algunos una repentina bajada seguida de una represa. Estos datos relacionados en seguido con las cartelas clínicas de los pacientes han sido justificados, debido a una parada por embarazo (3 casos), y un caso de muerte por cáncer, a una asociación con otros medicamentos (antibiótico).

El porqué de ese aumento periférico de los linfocitos B, ha sido en parte explicado por **Niino et al**, en un estudio del 2006 donde se demostraba que los linfocitos B respecto a los linfocitos T tenía una mayor cantidad de VLA-4(α 4-integrina), a partir de ese resultado otro estudio ha demostrado como los pacientes bajo tratamiento con natalizumab, a nivel del LCR revelan una disminución de los linfocitos T y de los B, estos últimos en mayor proporción. Esta disminución a nivel del LCR, según **Lindeberg**, sea debida a un bloqueo de la migración hacia el SNC y a un aumento de la presencia de linfocitos a nivel periférico y a una secuestación de estos. En los

últimos dos años se ha intentado explicar el porqué de la excesiva presencia de linfocitos B a nivel periférico en los pacientes tratados y si este aumento tiene alguna correlación con la patogénesis de la enfermedad. **Cinzia Zannotti** y su team en un estudio del 2012 sobre una cohorte de 19 pacientes seguidos por un año bajo tratamiento de Natalizumab confirmó la hipótesis de que la expresión de VLA4 pueda dificultar el tráfico de las células B en el SNC más que las células T. También se ha visto, como un incremento preferencial en las células B circulantes puede tener implicaciones para el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Debido a que, en la médula ósea, las células mononucleares infectadas, pertenecen al linaje de células B, se pensó que las células B puedan llevar el virus JC en el SNC. Por lo tanto, no sólo la disminución de la vigilancia inmune en el SNC (o de otros órganos periféricos), sino también una liberación de células pre-B de la médula ósea podría estar implicado en la patogénesis de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en los pacientes tratados con natalizumab. El hallazgo de que la prolongación de los resultados del uso de NAT en un aumento desproporcionado de los linfocitos B en comparación con CD4 +, CD8 + y NK -T linfocitos confirma con los informes anteriores. **Marusi et al.** en el 2013, llevaron a cabo un estudio sobre la eficacia del Natalizumab durante un uso prolongado y sus efectos sobre las células inmunes, afirmando que las células B sean el reservorio natural para el virus JC en la circulación periférica y, probablemente, sean estos que lo llevan en el SNC, conduciendo a la LMP. En consecuencia, se puede argumentar que la combinación de células T alterada (baja relación CD4 / CD8) y el aumento de células B podría aumentar críticamente el riesgo de LMP, especialmente en los pacientes que llevan una terapia prolongada. Otra hipótesis interesante ha sido elaborada por **Cinzia Zannotti** y su team en el 2012, mediante un estudio sobre KRECs y TRECs (productos de escisión de ADN generados durante reordenamientos del gen receptor de las células T y B en el timo). Mediante este ensayo se demostró que el medicamento, como teorizado en estudios anteriores, inducía un aumento de las células B en el sistema periférico, se ha postulado que tal aumento sea más bien una retención en el bazo o en las placas de Peyer que una proliferación masiva a nivel periférico. En nuestro estudio no hemos encontrado significativos cambios o alguna correlación clínica con la evolución y el aumento de la población linfocitaria B a lo largo de la terapia, aunque como hemos visto es un factor de riesgo de contraer leucoencefalitis.

A pesar de ser un fármaco muy eficaz, la decisión de prescribir natalizumab debe ser tomada con cuidado por los posibles efectos adversos y en particular, el riesgo de LMP. El consenso español del 2011 sobre la utilización del NAT, ha marcado algunas líneas guía para la prescripción y el control del medicamento. El neurólogo debe explicar al paciente en detalle los riesgos y beneficios del tratamiento, en términos comprensibles para el paciente. Antes de empezar el tratamiento, deben estar disponibles las pruebas de laboratorio y las imágenes de resonancia magnética (RM) que permitan comparaciones en el futuro, en caso de sospecha de LMP. El riesgo de LMP debe estratificarse en alto, medio y bajo de acuerdo con la presencia o ausencia de anticuerpos frente al virus JC, antecedente de tratamiento inmunosupresor y duración del tratamiento. El seguimiento clínico y la frecuencia de la RM dependerán del grupo

de riesgo al que pertenece el paciente. A medida que mejore nuestra comprensión de los factores de riesgo, será posible ofrecer a los pacientes una terapia cada vez más personalizada. El presente consenso establece unas recomendaciones generales, pero los neurólogos deben aplicar su experiencia clínica para hacer un seguimiento individualizado de los pacientes.



(TAB: 3)

5 CONCLUSIÓN:

La esclerosis múltiple, al día de hoy sigue siendo considerada una enfermedad heterogénea y multifactorial.

La comprensión de los mecanismos de acción de los medicamentos utilizados junto a los nuevos hallazgos científicos, nos ayudan a conocer e interpretar con más claridad la patología de la esclerosis múltiple y poder mejorar el estilo de vida de aquellas personas que están afectada.

Los procesos inmunológicos y la utilización del anticuerpo monoclonal han abierto una nueva esperanza en la lucha a la enfermedad.

Hemos visto, como el Natalizumab modifica la evolución de la población linfocitaria, y en particular, el efecto sobre los linfocitos B. Por tanto la enfermedad no depende únicamente por los linfocitos T, como demostrado con los modelos EAE. En realidad están implicados diferentes tipos celulares y se ha visto como la población linfocitaria B juega un papel importante. Aunque los riesgo-beneficio de la utilización del natalizumab a lo largo de los años no sean ciertos, debidos al riesgo cierto de contraer una infección por el virus JC.

Últimamente se están estudiando técnicas para la remielinización de los axones, evitando así los importantes daños neuronales o el riesgo de infecciones del SNC debido al uso de anticuerpos monoclonales. También la utilización de fingolimod (DCI, nombre comercial Gilenya, Novartis) es prometedora, siendo un fármaco inmunomodulador, reduce significativamente la tasa de recaídas en la esclerosis múltiple remitente-recurrente por más de la mitad. Modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato, secuestra los linfocitos en los ganglios linfáticos, lo que les impide contribuir a una reacción autoinmune. En el 2013, ha salido al mercado otro medicamento: Fampyra, un bloqueante de los canales de potasio. Al bloquear los canales de potasio, reduce la fuga de corriente iónica a través de estos canales y, por tanto, prolonga la repolarización e intensifica la formación del potencial de acción en los axones desmielinizados y en la función neurológica. Presumiblemente, al intensificar la formación del potencial de acción, se podrán conducir más impulsos en el sistema nervioso central, mejorando las actividades motoras de los pacientes y la calidad de vida.

6 AGRADECIMIENTOS:

Prof. R. de Lacroix, Mme. C. N. Brunet, Mme. A. Rico, Mme. F. Dignat-George, por la confianza, la gentileza y la disponibilidad que han demostrado durante los meses de estancia en Francia. Mi más sincera y profunda gratitud.

A Taylor C. West por la traducción en inglés y a Victoria Diéguez Blanco, por la parte en español.

Por todos aquellos que en estos años me han soportado y aguantado, me han hecho reír, han estado cerca en los momentos más complicado, han tenido siempre una palabra de ánimo, me han hecho sentir como en casa, a todo vosotros va mi cariño.

7 BIBLIOGRAFÍA:

1. “Natalizumab alters transcriptional expression profiles of blood cell subpopulations of multiple sclerosis patients.”

Raija L.P. Lindberg, Lutz Achtnichts, Francine Hoffmann, Jens Kuhle, Ludwig Kappos
Clinical Neuroimmunology Laboratory, Departments of Research and Neurology, University Hospital Basel, Switzerland. Received 17 September 2007; received in revised form 1 November 2007; accepted 12 November 2007

2. “Effects of Natalizumab on Circulating B Cells, T Regulatory Cells and Natural Killer Cells.”

Norman Putzki, Manoj Kumar Baranwal, Barbara Tettenborn, Volker Limmroth, Ernst Kreuzfelder.
Department of Neurology, University Clinic Essen, University of Duisburg-Essen, Essen , and b Department of Neurology, Cologne City Hospitals, Cologne-Merheim , Germany; c Department of Neurology, Cantonal Hospital St. Gallen, St. Gallen , Switzerland; d Department of Biotech and Environmental Sciences, Thapar University, Patiala , India

3. “Immune cells after prolonged Natalizumab therapy: implications for effectiveness and safety.”

Marousi S, Karkanis I, Kalamatas T, Travasarou M, Paterakis G, Karageorgiou CE. Immune cells after prolonged Natalizumab therapy: implications for effectiveness and safety.
Acta Neurol Scand 2013; DOI: 10.1111/ane.12080.© 2013 John Wiley & Sons A/S

4. “Peripheral accumulation of newly produced T and B lymphocytes in natalizumab-treated multiple sclerosis patients.”

Cinzia Zanotti a, Marco Chiarini a, Federico Serana a, Alessandra Sottini a, Emirena Garrafa a, Fabio Torri b, Luigi Caimi a, Sarah Rasia c,
Ruggero Capra c, Luisa Imberti a,
a Biotechnology Laboratory, Diagnostics Department, Spedali Civili di Brescia, P.le Spedali Civili 1, 25123 Brescia, Italy
b Pediatric Surgery Department, Spedali Civili di Brescia, P.le Spedali Civili 1, 25123 Brescia, Italy
c Multiple Sclerosis Center, Spedali Civili di Brescia, Presidio di Montichiari, Via Ciotti 154, 25012 Montichiari, Italy
Received 18 June 2012; accepted with revision 13 July 2012 Available online 21 July 2012 .

5. “New and Emerging Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: What is New and What is to Come”

J. Nicholas, B. Morgan-Followell, D. Pitt, M.K. Racke and A. Boster
The Ohio State University Medical Center, Department of Neurology, Division of Neuro-immunology, Columbus, Ohio.
Corresponding author email: aaron.boster@osumc.edu

6. “The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis.”

G. Disanto, MD J.M. Morahan, PhD,M.H. Barnett, MD,PhDG. Giovannoni, MD,PhD,S.V. Ramagopalan.
Neurology® 2012;78:823–832

7. “*Impact du Natalizumab sur le profil des sous –populations lymphocytaire dans le traitement de la sclérose en plaque.*”

Benedicte Beylot, (thèse soutenue 2010).