



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**Esclerosis múltiple: nuevos tratamientos
administrados por vía parenteral.**

Autor: María Martín Pato

D.N.I.: 70083543J

Tutor: Covadonga Álvarez Álvarez

Convocatoria: Junio

INDICE

I. Resumen

II. Introducción

II.1 Formas de esclerosis múltiple

II.2 Genética y esclerosis múltiple

II.3 Patología de la esclerosis múltiple

II.3.1 Tabaco

II.4 Epidemiología

II.5 Dianas farmacológicas

II.6 Nuevos tratamientos

III. Objetivos

IV. Material y Métodos

V. Resultados y discusión

VI. Conclusión

VII. Bibliografía

I. RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es uno de los principales problemas de salud en la actualidad. Cada día son más las personas que se ven afectadas por esta enfermedad. Es por ello que los científicos de todo el mundo están buscando nuevos medicamentos que nos ayuden a tratar la enfermedad, realizando múltiples ensayos clínicos que puedan ayudar en este fin. Se conoce poco acerca de la patogenia y cómo evoluciona la enfermedad, y ese es uno de los principales problemas, ya que la salud pública se ve afectada al no conocer cómo podemos prevenirla ni curarla. Por este motivo, en este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica acerca de los nuevos tratamientos que se están llevando a cabo, centrándonos en el más actual y efectivo, el alemtuzumab, y los ensayos que se realizaron antes de su comercialización.

II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La EM es una enfermedad crónica del Sistema Nervioso Central en la cual se ven afectadas dos partes principalmente: cerebro y médula espinal. Es una enfermedad de carácter autoinmune, inflamatorio y desmielinizante, de causa desconocida y que provoca daño en la mielina, formando en la zona de la lesión lo que se conoce con el nombre de placas de desmielinización.

La mielina es una sustancia formada por sustancias proteicas y grasas, como la esfingomielina, cuyo fin es envolver y proteger y envolver las fibras nerviosas y así, facilitar la conducción de los impulsos nerviosos.

Por tanto, la desmielinización provoca la interrupción de los impulsos eléctricos de y al cerebro provocando la aparición de los síntomas más característicos de la enfermedad, que van desde fatiga, dolor y falta de equilibrio, hasta alteraciones visuales y cognitivas como temblores, dificultad para hablar y moverse.

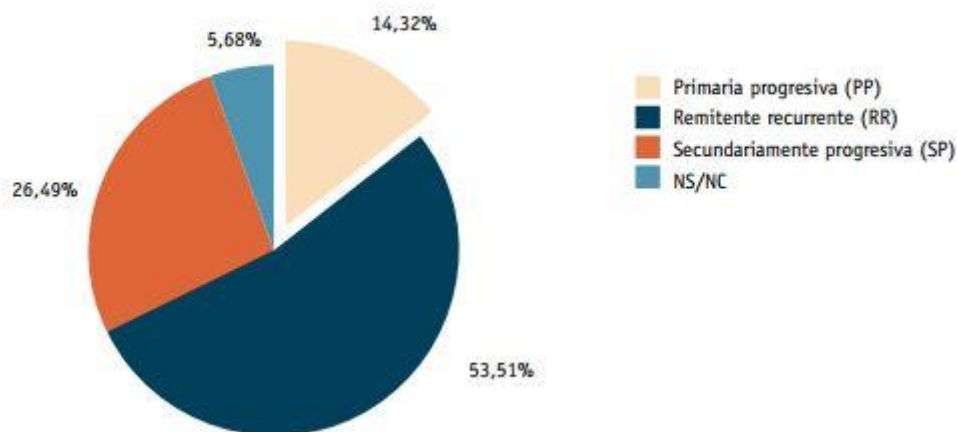
Formas de EM ^[1]

El curso de la EM no se puede pronosticar. Hay personas que casi no se ven afectadas por la enfermedad mientras que en otras avanza rápidamente llegando a una incapacidad total, aunque la mayoría de las personas que sufren esta enfermedad se encuentra entre

ambos extremos. Se puede agrupar a los afectados en varias modalidades, dependiendo de cómo se presente la enfermedad y la evolución de la misma:

- **EM recurrente-remitente (EMRR):** lo que caracteriza a esta variante son los periodos de recaídas o brotes seguidos de etapas de estabilización que se suceden durante días o meses, y cuya duración es variable. Las recaídas se deben a una nueva lesión en el sistema nervioso central, por lo que se presentan nuevos síntomas neurológicos, pero tras el brote, se produce una remisión de los síntomas o incluso la recuperación total. La enfermedad puede permanecer inactiva durante meses o años, y es el tipo más frecuente, ya que afecta a un 85% de las personas con EM.
- **EM progresiva secundaria (EMPS):** en este tipo, encontramos a personas que inicialmente tenían recaídas y remisiones, pero que van desarrollando una incapacidad progresiva en el curso de la enfermedad. Normalmente, se producen recaídas superpuestas y sin episodios de remisión. Aproximadamente, entre un 30 y un 50% de personas con EMRR desarrollan después esta variante.
- **EM progresiva primaria (EMPP):** en esta forma de EM se caracteriza por la ausencia de brotes definidos. Tiene un comienzo lento y un empeoramiento constante, tanto de los síntomas como de la discapacidad. Esta forma la tienen alrededor de un 10% de las personas.
- **EM progresiva recidivante (EMPR):** esta variante es la menos común y sólo se da en un 5% de los casos. En esta forma la progresión es constante y sin remisión desde el comienzo, con una superposición de los brotes o sin recuperación completa.

Representación del total de los afectados según el curso de la enfermedad



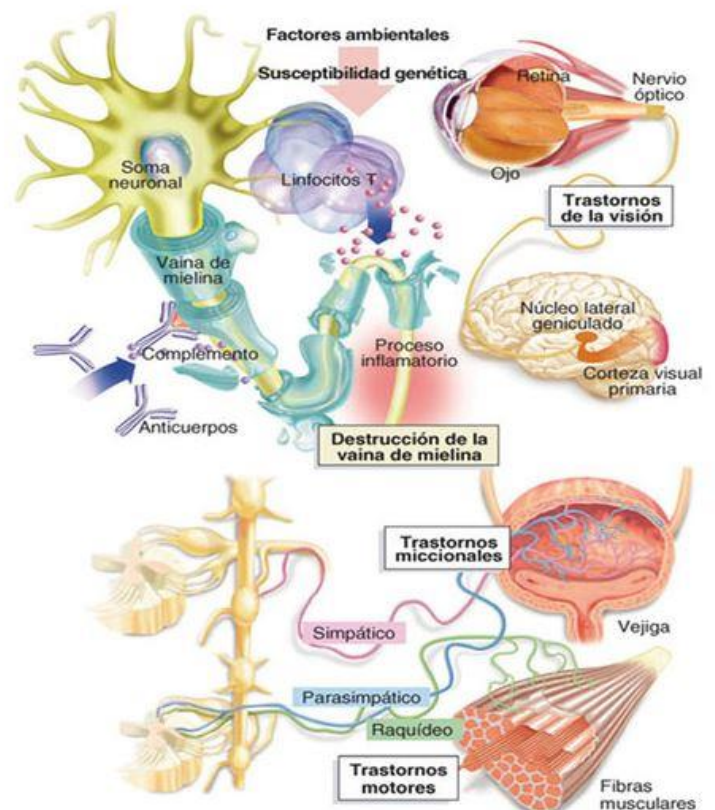
Genética y esclerosis múltiple ^[2]

La participación genética en la etiología de la EM se viene discutiendo desde hace más de un siglo. En 1896, ya se pensaba que la enfermedad era hereditaria y transmisible, pero no fue hasta 1972 cuando unos estudios realizados en Dinamarca demostraron la existencia de una relación entre antígenos del sistema HLA y la EM. En la década de los 90, Sadovnick evidenció la susceptibilidad genética para la enfermedad por medio de la herencia poligénica, tanto dentro como fuera del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC). En 1994, Poser publicó la presencia del trazo de la EM, que se define como una condición sistémica no patológica, causada por una susceptibilidad genética heredada mediante la herencia poligénica del sistema HLA. Esto produciría en los portadores de EM y sus hermanos sanos una respuesta inmunológica semejante, como una acentuada reactividad inmunológica a una gran cantidad de diferentes antígenos, además de la presencia de BO en LCR.

Para que se desencadene la enfermedad, es necesaria una alteración de la integridad de la barrera hematoencefálica y la migración de leucocitos y linfocitos T sensibilizados al SNC.

Patología de la EM ^[3]

Aunque la causa de la EM es desconocida, el daño a la mielina puede deberse a una respuesta anormal del sistema inmune, ya que se produce una respuesta mediada por clones autorreactivos de células T que actuarían contra antígenos (autoantígenos en este caso), condicionando la aparición y disfunción de la enfermedad. Estos clones autorreactivos aparecen por una pérdida de tolerancia frente a determinados autoantígenos y, tras adherirse al endotelio y penetrar al interior del SNC, desencadenan una respuesta inflamatoria que destruye la



mielina.

Se demostró que el LCR de pacientes que padecían EM inhibía las corrientes de Na⁺, y que esto tenía como consecuencia la hiperpolarización del axolema y el bloqueo del impulso nervioso. Además se descubrió que esta inhibición no se debía a citosinas, sino a una proteína termosensible, las IgG, ya que en pacientes con EM. La síntesis intratecal de esta proteína estaba aumentadas. Por tanto, se demostró la relación entre el proceso inmunológico y la actividad bloqueante. Gracias a esto, podemos afirmar lo siguiente:

- ✓ Existe un daño axonal precoz en el curso de la EM
- ✓ Existe una alteración eléctrica del axón precoz
- ✓ Existe una sustancia específica en pacientes con EM capaz de inhibir la conductividad eléctrica en el axón.
- ✓ Existe relación entre la actividad eléctrica de la neurona y la respuesta inmune.
- ✓ Existe una dependencia de la mielinización (desmielinización, remielinización y mielinización normal) del axón estructural y eléctricamente.
- ✓ Existe respuesta inmune inespecífica frente a la mielina.
- ✓ Existe una pérdida de tolerancia de los componentes de la mielina por alteraciones en las relaciones entre el oligodendrocito, astrocito y axón.

Conocer la patología del axón y como éste se ve afectado durante el proceso de la Esclerosis Múltiple es importante para saber cómo va a ser la evolución de la enfermedad. Por este motivo, conocemos:

- ✓ La alteración de la estructura del axolema que da lugar a una expresión de MHC-I y alteración de los canales iónicos, en el primer caso se desencadenaría una respuesta inmune frente al axón y secundariamente frente a la mielina, y en el segundo caso la alteración de los canales iónicos daría lugar a una alteración de la remielinización.
- ✓ Hay una alteración estructural del axón, con expresión tanto en LCR, con liberación de sustancias propias del axón, APP y Tripletes de NF, así como en la neuroimagen y en concordancia con la evolución clínica de los pacientes.
- ✓ Existen factores predisponentes particulares para la producción del daño axonal, hipomagnesemia y la susceptibilidad individual al desarrollo de determinadas respuestas autoinmunes-inflamatorias y condicionantes de remielinización/demielinización, factores neurotróficos (en concreto el Factor de Crecimiento Plaquetario)

También se ha hecho un estudio exhaustivo ^[2] para encontrar los factores ambientales involucrados en esta entidad, aunque hay algunas controversias con los hallazgos. Se ha encontrado un gradiente de Norte a Sur en la prevalencia de la EM en el hemisferio Norte, y un gradiente de Sur a Norte en el hemisferio Sur, que sugiere fuertemente un efecto de la latitud sobre este padecimiento, tal vez en relación de la incidencia de los rayos solares sobre estas regiones.

Debido a que se encuentran títulos elevados de varios agentes ^[2] en el LCR de los pacientes, se ha postulado a varios virus y bacterias como potenciales causales de la EM, encontrando entre otros a los adenovirus, coronavirus o citomegalovirus.

➤ Tabaco y EM ^[4]

Actualmente se han llevado a cabo varios estudios que buscan una posible asociación entre el tabaco y el riesgo de padecer EM. Los recientes estudios observacionales demuestran que el tabaquismo incrementa de forma significativa el riesgo de EM (odds ratio 1,5) y es un factor de riesgo independiente. Sin embargo, esta enfermedad es muy compleja y el aumento de riesgo por el tabaco puede diferir en función de la interacción con otros factores genéticos y ambientales.

Los mecanismos exactos por los cuales el tabaco aumenta la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad o empeoran su curso se desconocen, pero se puede pensar que se debe a sus componentes principales.

Por un lado, se conoce el efecto neuroprotector de la nicotina, además de disminuir la producción de citosinas proinflamatorias, por lo que podría relacionarse con una posible mejoría de la enfermedad.

En cambio, otras sustancias como el óxido nítrico y el cianuro, se han relacionado con procesos de desmielinización y degeneración axonal ^[4] ya que el óxido nítrico se ha asociado a bloqueo de la conducción y degeneración axonal de, mayoritariamente, axones desmielinizados. Además, se ha comprobado que una mayor concentración de esta sustancia en LCR se corresponde con una mayor progresión clínica y radiológica.

El consumo de tabaco, además de ser un factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes como la artrosis reumatoide, es también un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades autoinmunes en pacientes con EM tratados con Alemtuzumab.

Epidemiología ^[5]

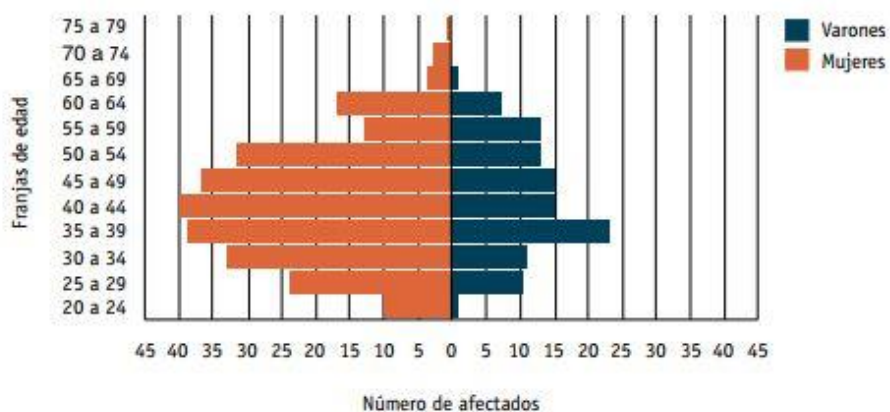
En 1975, Kurtzke planteó la existencia de áreas geográficas de distinta prevalencia de EM, de manera que la prevalencia de la enfermedad aumente conforme nos alejamos del ecuador. Las zonas de alto riesgo presentan tasas superiores a 30 casos por 100.000 habitantes, y abarcan Norteamérica, centro y norte de Europa, así como el sur de Australia y Nueva Zelanda. España estaría englobada en la zona de riesgo medio, junto con el resto de la Europa mediterránea, sur de Estados Unidos y norte de Australia y nueva Zelanda, con prevalencias entre 5 y 30 casos. Los países asiáticos, África y Latinoamérica serían zonas de bajo riesgo, con prevalencia inferior a 5.

Sin embargo, la repetición de estudios epidemiológicos en las diferentes zonas ha variado esta visión de la distribución mundial de la enfermedad, aunque se mantiene, en líneas generales, el gradiente norte-sur. Se han observado que puede haber grandes cambios en áreas geográficamente cercanas, como ocurre en Sicilia y Malta (la primera con un índice de 53.3 y la segunda con 4.2 casos). En España, se han revelado cifras de prevalencia superiores a las esperadas según las áreas de Kurtzke, que sitúan la Europa mediterránea dentro del área de riesgo elevado.

Por tanto, no se puede extrapolar los datos de un área a otra, solamente basándonos en la proximidad geográfica o de latitud, sino que hay que realizar un estudio en cada área para conocer realmente la prevalencia de la enfermedad.

En España, aproximadamente, un 68,40% de los afectados por esclerosis múltiple son mujeres, mientras que solo el 31,6% son varones. Además, el 71% tienen edades comprendidas entre los 30 y 54 años.

Número de afectados según edad y sexo



Diagnostico ^[2]

A pesar del desarrollo de nuevas técnicas, más sofisticadas, para investigar la evolución de la EM, la historia clínica y el examen neurológico siempre se han considerado como los principales instrumentos diagnósticos. Estos exámenes neurológicos comprenden exámenes de imagen, en los cuales podemos observar anomalías como una dilatación ventricular y atrofia cortical en enfermos de EM. También se emplea el TAC (tomografía axial computerizada) de cráneo para hacer un diagnóstico diferencial y eliminar la posibilidad de otras enfermedades, y la resonancia magnética craneal. A día de hoy, se pone en duda el diagnóstico en pacientes cuya RM muestra un neuroeje normal, ya que el 95-99% de los exámenes evidencian alteraciones relacionadas con EM.

Dianas Farmacológicas ^[6]

Aunque la EM es una enfermedad que carece de tratamiento farmacológico definitivo, durante las dos últimas décadas la farmacología ha centrado sus esfuerzos en desarrollar fármacos que modifiquen el curso de esta enfermedad, con el objetivo de reducir la frecuencia de los brotes y la velocidad de progresión de la discapacidad que esta enfermedad produce. Se espera que en un futuro próximo, se consiga estabilizar por completo la enfermedad para que, más tarde, se pueda recuperar parte de las funciones que se han visto alteradas por la enfermedad.

Hay múltiples dianas farmacológicas para el tratamiento de la esclerosis múltiple, entre ellas, podemos encontrar:

❖ Metaloproteinasas de matriz ^[6]

Las metaloproteinasas de matriz o MMP, son importantes biomarcadores de la EM, ya que contribuyen al daño inflamatorio de la mielina y en la integridad de la BHE, facilitando el paso de los linfocitos T reactivados por la proteólisis de moléculas de adhesión. La actividad de las MMP puede verse reducida por la acción de inhibidores tisulares endógenos o TIMP.

Para el tratamiento de la esclerosis múltiple se emplean fármacos que modulen las rutas celulares donde participan las MMP, entre los que destaca el interferón (IFN). Los IFN son citosinas producidas por las células eucariotas que intervienen en mecanismos antivirales, inmunomoduladores y antiproliferativos ante infecciones virales u otros inductores biológicos. Los IFN se clasifican en

tipo I o tipo II, en función de su especificidad antigénica. Se ha demostrado que el IFN-B aumenta las concentraciones de TIMP-1 en pacientes EMRR, rehabilitando la BHE. Los mecanismos de acciones se desconocen, pero sabemos que son capaces de inducir la producción de IL-10 y 2'5'-oligodenilatosintetasa. Hay dos tipos importantes de IFN que utilizamos en el tratamiento de EM:

- *IFN-B 1b*: reduce el número de brotes y la frecuencia de las lesiones cerebrales, al igual que la incidencia de progresión secundaria. Sin embargo, produce efectos secundarios como linfopenia, aumento de enzimas hepáticas o cefaleas.
- *IFN-B 1a*: Disminuye las exacerbaciones de la enfermedad en EMRR, así como previene la aparición de brotes y el ritmo de progresión de la enfermedad. Actualmente, este es uno de los tratamientos más empleados.

Tabla. Principales acciones del interferón beta.

Inhibición de la proliferación de linfocitos T y disminución de la producción de interferon beta

Inducción de citocinas antiinflamatorias e inhibición de proinflamatorias

Inhibición de la producción de metaloproteinasas de matriz y de la expresión de moléculas de adhesión celular

Inhibición de la expresión del MHCII con disminución de la presentación del antígeno en el sistema nervioso central

Inducción de la función reguladora celular de CD8 e inhibición de la activación de monocitos

❖ Proteína básica de mielina (MBP) [6]

Las proteínas básicas de mielina o MBP es un componente fundamental de la mielina. Un fármaco con similitud inmunológica a la MBP es un copolímero sintético, conocido como Acetado de glatiramer, y es usado como tratamiento de primera línea.

Actúa como inmunomodulador, ya que interfiere con la célula presentadora de antígeno y compite con la MBP por la unión con el MHC. Una vez formado el complejo MHC-AG, compite con el receptor MHC-MBP por la unión al receptor de Lt. Como el AG tienen una alta afinidad de unión al MHC, se reprime la actividad de los linfocitos Th1 y promueve la respuesta celular de Th2 y Th3, lo que aumenta la producción de citosina antiinflamatorias. Además,

cuando alcanza SNC, produce sustancias neuroprotectoras, por lo que se favorece la neurogénesis.

Se ha demostrado que el AG es efectivo en la prevención y supresión de efectos adversos y además, tiene un efecto positivo en cuanto al número de brotes y beneficios en su administración temprana. La ventaja que presenta frente al IFN es que no produce anomalías hepáticas o leucopenia, ni está asociado a depresión.

Nuevos tratamientos ^[7]

Identificar terapias efectivas para las formas progresivas de la EM es prioridad y uno de los mayores retos para la comunidad científica, ya que actualmente la mayoría de tratamientos van destinados a la EMRR y EMPS. En estos últimos años, la Alianza Internacional de la Esclerosis Múltiple Progresiva representa la mayor iniciativa a largo plazo en el desarrollo de nuevos tratamientos y la superación de las barreras actuales.

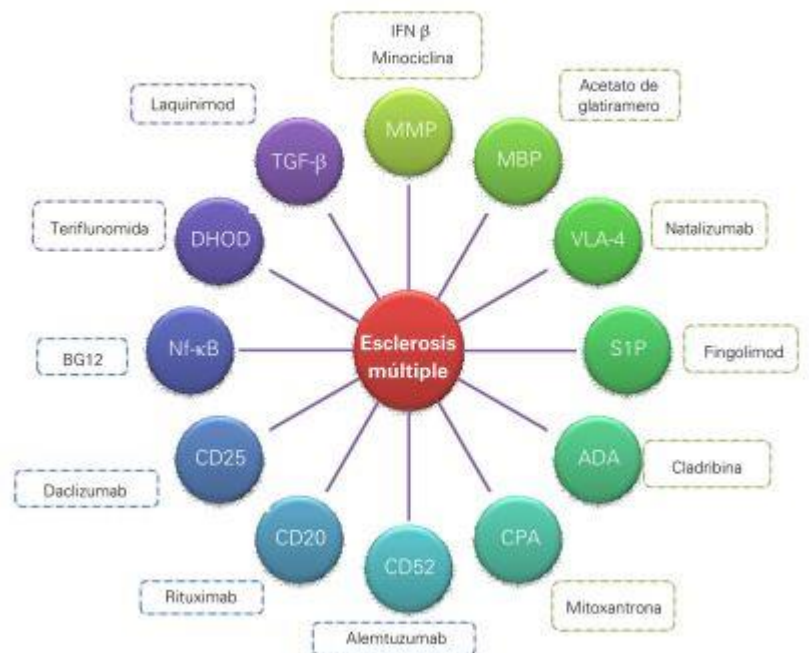
A 15 de mayo de 2015, hay 33 alternativas en progreso, activas o abiertas, para tratar esta enfermedad. Estas incluyen:

- Antioxidantes: idebenona
- Inhibidores de la tirosina quinasa: mastina
- Moduladores del receptor de esfingosina: fingolimod
- Inmunomoduladores: dimetil fumarato
- Anticuerpos monoclonales: rituximab, natalizumab
- Terapia celular
- Agentes neuroprotectores: fluoxetina

Se espera que cerca de 8000 pacientes se unan a estas nuevas

técnicas. En un futuro, el desarrollo de nuevas modificaciones de fármacos empleados para tratar las diferentes formas progresivas de la enfermedad, serán uno de los principales objetivos. Esto puede conseguirse llevando a cabo de diferentes maneras, ya

Figura. Dianas farmacológicas y sus fármacos moduladores usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple.



sea con un diseño novedoso de un nuevo fármaco, investigando nuevas estrategias o utilizando nuevos modelos de colaboración que pudieran ayudar a identificar de manera más rápida cual es la terapia más eficaz para llevarla más rápido a la práctica.

III. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica sobre los nuevos tratamientos parenterales que pueden usarse para el tratamiento de la EM. Nos hemos centrado en el proceso de desarrollo del alemtuzumab, en concreto en los ensayos que se han llevado a cabo desde hace varios años, CARE-MS I y CARE-MS II, para conocer su eficacia terapéutica y sus posibles ventajas con respecto al tratamiento clásico, así como sus posibles efectos adversos.

IV. METODOLOGIA

Para la recogida de información relativa a la revisión bibliográfica del tema escogido, hemos utilizado, entre otras, las bases de datos PubMed y Google Académico, a lo largo de los meses Marzo, Abril y Mayo de 2016.

La base de datos de PubMed se ha empleado tanto en la revisión de literatura científica, como para tener una idea general sobre la organización y estructura de un trabajo de estas características.

- Key words: esclerosis múltiple, alemtuzumab, nuevos tratamientos, Care-MS
- Filtros: publicación reciente e importancia

La base de datos Google Académico se ha empleado para la búsqueda de información general del trabajo.

- Key words: diagnóstico, tipos de EM, patología, genética, tabaco y EM, estudios CARE-MS I y CARE-MS II, seguridad y alemtuzumab, nuevos tratamientos, dianas farmacológicas, mecanismo de acción.
- Filtros: años 2000-2016

Además, se han utilizado otras bases de datos referenciales, tales como MEDLINE, EMBASE y Agencia Europea del Medicamento.

V. RESULTADOS Y DISCUSION

En los últimos años, ha crecido la necesidad de encontrar nuevos medicamentos capaces de modular la progresión de la enfermedad en aquellas personas que padecen EM. A raíz de los problemas de seguridad que ocasionó el Natalizumab, cuyo uso se asoció a una leucoencefalopatía multifocal progresiva (un extraño desorden neurológico que provoca desmielinización por la reactivación del virus John Cunningham), los esfuerzos de toda la comunidad científica se centraron en la búsqueda y desarrollo de una alternativa a este tratamiento, que no produjera estos problemas de seguridad, y fuera igual o más efectiva. Con este motivo, surgió Alemtuzumab, un medicamento de vía parenteral que tiene una efectividad superior a los empleados anteriormente para el tratamiento de la EM. A diferencia de los medicamentos orales, aunque efectividad y precio son similares, hay mayor investigación de parenterales debido a los problemas de adherencia que pueden surgir por parte de los pacientes, así como incumplimientos o duplicidad. Esto lo podemos evitar al ser únicamente de uso hospitalario.

Alemtuzumab (Lemtrada®) fue aprobado en Septiembre de 2012 por la EMA y en Noviembre de 2014 por la FDA para el tratamiento de EMRR. Es un anticuerpo monoclonal conocido como CAM-PATH-1H y, anteriormente, se empleaba para tratar alteraciones linfoides ^[11]. El mecanismo de acción del Alemtuzumab es a través de CD52, un antígeno presente en la superficie de más del 95% de los L_B y L_T, monocitos y macrófagos. El Alemtuzumab ^[8] elimina las células que presentan CD52 en su superficie a través de una lisis mediada por una reacción de fijación del complemento e induciendo la apoptosis. Con una simple inyección de este fármaco se consigue una leucopenia prolongada y sostenida ^[6] entre 1 y 3 años. Tras esta depleción, en unas semanas comienza una repoblación de los linfocitos L_B y L_T siguiendo un patrón distintivo, por lo que el sistema inmune queda re-equilibrado ^[9].

Alemtuzumab ha sido aprobado en muchos países como tratamiento para pacientes adultos con EMRR, siendo en algunos de ellos, tratamiento de primera línea. Este tratamiento, antes de poder ser comercializado, fue evaluado en varios ensayos clínicos:

[9]

- ✚ CAMMSS223, un ensayo de fase 2 que duró 3 años.
- ✚ CARE-MS I (Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis), ensayo de fase 3 con 2 años de duración.
- ✚ CARE-MS II

La diferencia entre el estudio CARE-MS I y CARE-MS II es que, en el primero, los pacientes sometidos a ensayo clínico eran pacientes naïve, mientras que en el segundo eran pacientes que previamente habían tenido un tratamiento con Interferón beta- 1a o con acetato de glatiramer. ^[10] Esto se realizó para comprobar si la eficacia era la misma en pacientes previamente tratados de la manera clásica. Ambos estudios confirmaron los resultados obtenidos en el estudio CAMMSS223. ^[11]

Para evaluar el estado de la enfermedad, se realizan unas pruebas determinadas que nos permitan evaluar el estado de discapacidad que tiene el enfermo y otros criterios diagnósticos, como podrían ser un examen neurológico o un estudio de la frecuencia y gravedad de los brotes. ^[2]

Para ello, en 1995 se desarrolló la primera escala que permitía definir el estado de discapacidad física en EM, conocida como DSS (Disability Status Scale). Fue aceptada en todo el mundo, sirviendo de base para el primer ensayo de doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado y multicéntrico del tratamiento de EM, la evaluación de la isoniacida como posible tratamiento, realizado en 1957.

Pero en 1983, Kurtzke publicó una versión ampliada de esta escala, la EDSS o Expanded Disability Status Scale. Esta escala cuantifica la discapacidad en ocho sistemas funcionales (FS) y permite a los neurólogos asignar un nivel de sistema funcional (SFS) en cada uno de ellos. Los sistemas funcionales son:

• Piramidal	• Cerebelo
• Tronco cerebral	• Sensorial
• Cerebral	• Intestino y vejiga
• Visual	• Otra

Las puntuaciones obtenidas tras la evaluación de los diferentes sistemas funcionales comprenden de 0.0 hasta 10, siendo el primero el valor obtenido en un examen neurológico normal y el último en un muerto por esclerosis múltiple.

Actualmente, y a pesar de varias críticas debidas a sus propias limitaciones y a las dificultades de manejo, es la escala más utilizada en todo el mundo, y funciona como lenguaje universal entre los investigadores de la enfermedad.

Los criterios diagnósticos más ampliamente usados, aparte de la escala del grado de discapacidad, son los de Schumacher y Poser.

Schumacher enfatiza con la diseminación en el tiempo y el espacio de la enfermedad, el diagnóstico diferencial, el examen neurológico alterado, la edad (comprendida entre 10 y 50 años), la presencia de dos episodios y que el diagnóstico lo haya realizado un neurólogo clínico con experiencia.

Poser redactó unas publicaciones que podrían servir de orientación en protocolos de investigación. Señaló que el diagnóstico de EM es posible con la presencia de un único episodio y enfatizó la complementación diagnóstica con exámenes paraclínicos, como la presencia de BO o de IgG en LCR, alteraciones en los potenciales evocados o con test urodinámico. Poser mantenía que la diseminación en el espacio puede ser comprobada por el examen clínico y también con la resonancia magnética craneal, o en caso de no poder realizarse, con los potenciales evocados. La diseminación en el tiempo se basa únicamente en los signos clínicos y en el criterio inflamatorio (alteraciones humorales), factores que son tan significativos como el espacial y el temporal.

En 2001, se revisaron las directrices para el diagnóstico y se ha simplificado la clasificación en dos categorías: esclerosis múltiple y esclerosis múltiple posible. Se sugirió que la diseminación en el tiempo también podría observarse a través de señales en la RM craneal hasta 3 meses después del brote, y que se utilice el criterio inflamatorio como segunda opción en lugar del criterio espacial.

El estudio CAMMS223 ha manifestado ^[8] que el alemtuzumab durante 3 años reduce un 74% la tasa anualizada de brotes frente al interferón B-1a subcutáneo, en dosis de 12 microgramos y tres veces por semana, cifras superiores a las que se observaron con natalizumab cuando se realizó su comparativa con respecto a los interferones. Datos muy similares se observan en un seguimiento a tres años respecto a la EDSS, con una diferencia mantenida de un 70% entre alemtuzumab e interferón B-1a.

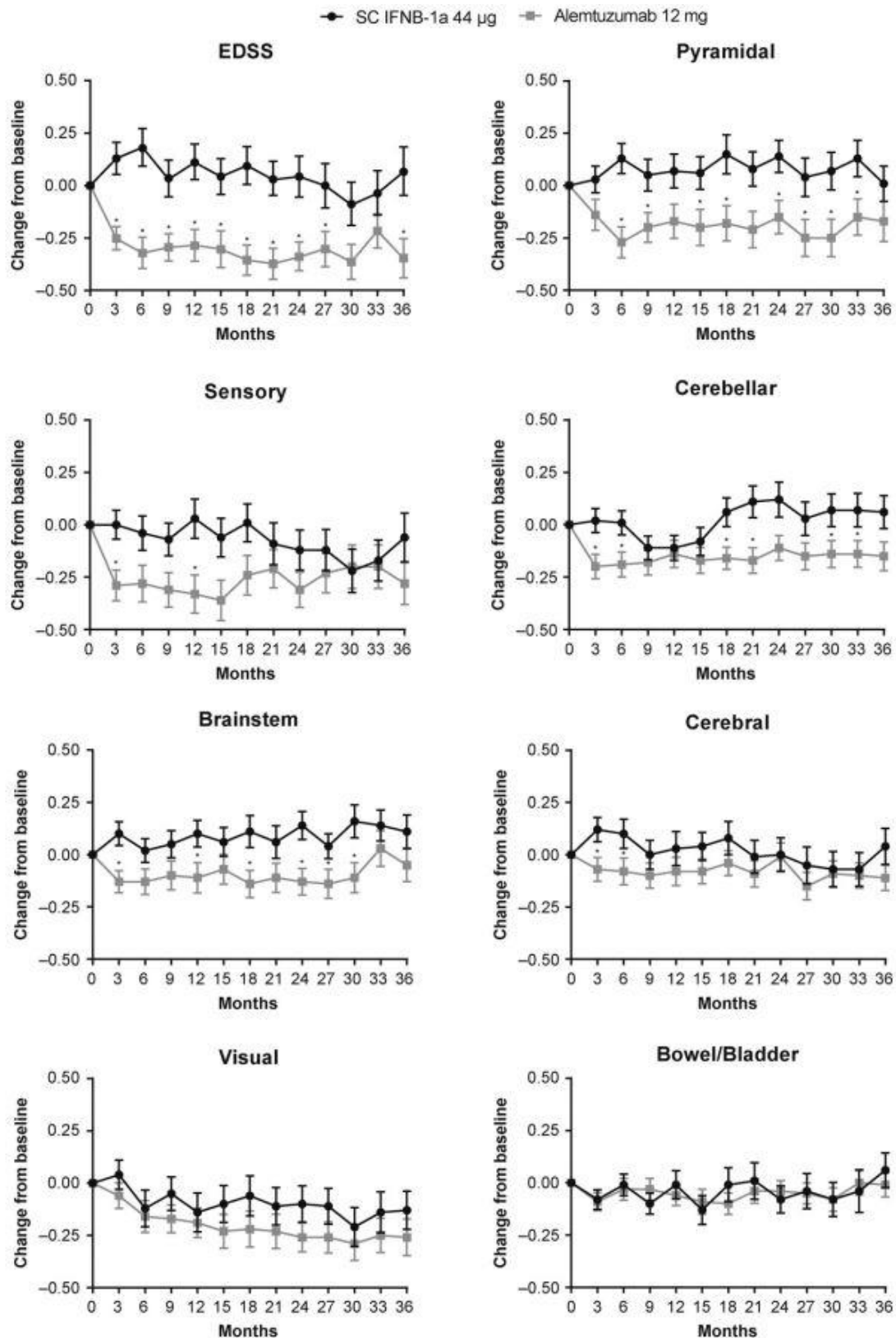


Fig.1. Principales de EDSS en función de los diferentes tratamientos estudiados. [9]

Actualmente, el estudio CARE-MS-I compara la eficacia y seguridad del alemtuzumab frente al interferón B-1a. Las variables principales son la tasa de brotes y el tiempo hasta el incremento de la discapacidad confirmada al sexto mes. En este estudio se

incluyeron un total de 581 pacientes con EMRR en evolución <5 años (*naïve*) con una EDSS entre 0-3, y al menos, o un brote en el último año o dos brotes en los últimos dos años. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir alemtuzumab (cinco pulsos/ día-año de descanso-tres pulsos diarios) o interferón B-1a en una proporción de 2 a 1. Se observa que el alemtuzumab reduce de forma significativa la tasa anual de brotes frente al interferón B-1a a partir del primer año, que disminuía la tasa anual de recaída y que, además, reducía significativamente la acumulación sostenida de discapacidad [12]. Se observó un efecto significativo del alemtuzumab sobre parámetros radiológicos de actividad y atrofia cerebral [8] obtenidos a través de resonancias magnéticas. Con respecto a los pacientes tratados con este fármaco, se observó que estos estaban más contentos con el tratamiento y además, no hay evidencia de la enfermedad en los dos años siguientes al tratamiento [12].

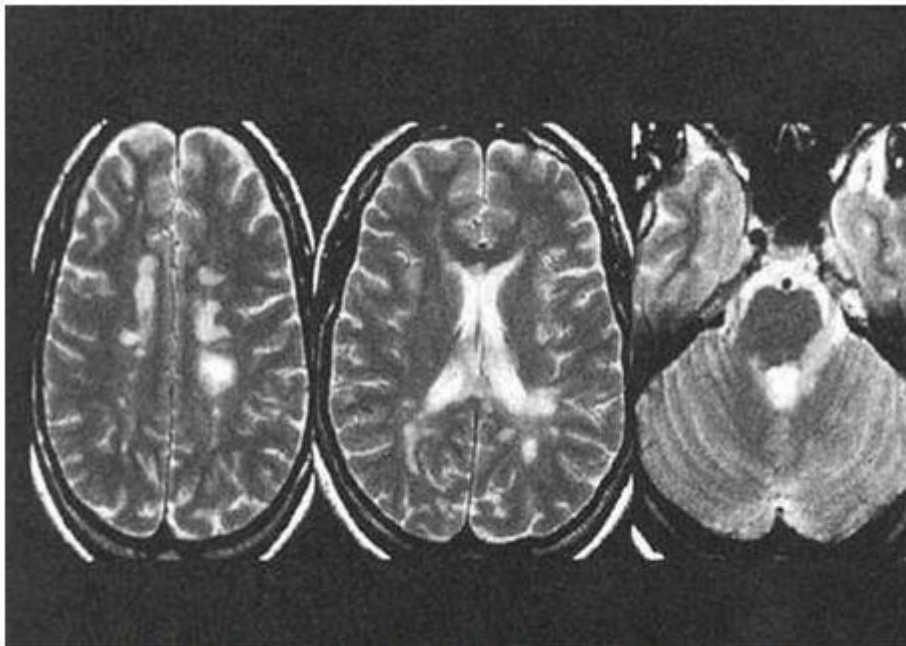


Figura 2. Imagen típica de EM en RMN encefálica.

En ambos estudios, CARE-MS I y II, hubo una gran cantidad de pacientes que cambiaron su tratamiento de Interferón a Alemtuzumab, los cuales vieron mejorada su situación y por lo cual se apoya la teoría de que Alemtuzumab es más eficaz en pacientes que lo reciben como una terapia primaria durante la evolución de la enfermedad.[13]

En términos de seguridad, destaca un porcentaje mínimo de infecciones serias y son similares en ambos tratamientos. La patología tiroidea se muestra más frecuente en el grupo de alemtuzumab (18.1% en CARE-MS I y 17% en CARE-MS II) que en el de

IFN (6,4%); sin embargo, el porcentaje de pacientes con eventos tiroideos graves es muy bajo y la mayoría de los pacientes pueden manejarse fácilmente con terapia convencional. Los casos de púrpura trombocitopénica idiopática son muy bajos y similares en ambos tratamientos, siendo de 0,8% en alemtuzumab y 0,5% en IFN. Al igual que ocurre con los eventos tiroideos graves, los pacientes se manejan fácilmente con terapia convencional, sin precisar en ningún caso una esplenectomía. ^[8]

La mayoría de los pacientes si sufren algunas reacciones moderadas debido a la infusión (IARs) que incluyen dolor de cabeza, náuseas, rojeces, fiebre y urticaria. Solamente en el 3% de los casos se producen IARs graves como palpitaciones, taquicardia o bradicardia. ^[14]

Asegurar la efectividad y seguridad de alemtuzumab es lo que buscan los ensayos clínicos efectuados hasta el momento, y aunque estos son muy prometedores, no hay que dejar de observar cómo evolucionan los diferentes pacientes en el tiempo, ya que su uso es muy reciente.

VI. CONCLUSION

A pesar de que Alemtuzumab es una terapia nueva y prometedora para tratar a enfermos con EMRR, su efecto duradero potencialmente irreversible y el riesgo de padecer efectos secundarios severos, exigen marcadores fiables para la estratificación del riesgo y la orientación terapéutica. Por tanto, aunque los avances son grandes e importantes, es indispensable arrojar más luz ^[11] sobre los diferentes aspectos que aún no podemos comprender del todo y continuar investigando sobre los efectos a largo plazo.

VII. BIBLIOGRAFIA

- [1] **Esclerosis múltiple España** [sede Web]
- [2] **M.A. Moreira, C.P. Tilbery, M.A. Lana-Peixoto, M.F. Mendes, D.R. Kaimen-Maciel, D. Callegaro.** *Aspectos históricos de la esclerosis múltiple.* Rev Neurol 2002.
- [3] **B. Casanova, M.Burgal, F. Coret.** *Revisión crítica de la patogenia actual de la esclerosis múltiple y futuras direcciones posibles.* Hospital universitario La Fe, Clínica universitaria de Valencia e Instituto de investigaciones citológicas de Valencia.
- [4] **Arruti M, Castillo-Triviño T, Egües N, Olascoaga J.** *Tabaco y esclerosis múltiple.* Rev Neurol 2015; 60:169-78

- [5] **J. Mallada.** *Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Datos de prevalencia e incidencia.* I Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología.
- [6] **G. Varo-Sanchez, M.D Cuenca-López, O. Fernández, J. Jordan.** *Dianas farmacológicas en la esclerosis múltiple.* Rev Neurol 2011; 53
- [7] **A. Shirani, D. T Okuda, O. Stuve.** *Research trends in a therapeutics for progressive forms of multiple sclerosis: a review of trials in progress and future prospects.* Sep 23, 2015. ECTRIMS Online Library.
- [8] **Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo-González R, Brieva LL, Calles-Hernández MC, Casanova-Estruch B, et al.** *Revisión de las novedades presentadas en el XXVII Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (II).* Rev Neurol 2012; 54: 734-49
- [9] **Edward J Fox, Wynn D, Coles AJ, Palmer J, Margolin DH.** *Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment – naive relapsing-remitting multiple sclerosis patient.* Journal of the Neurological Sciences, vol. 363, 15 April 2016; Pages 188-194
- [10] **Riera R, Porfirio GJ, Torloni MR.** *Alemtuzumab for multiple sclerosis.* Cochrane Database System Rev. 2016 Apr 15; CD011203
- [11] **Ruck T, Afzali AM, Lukat KF, Eveslage M, Gross CC, Pfeuffer S, Bittner S, Klotz L, Melzer N, Wiendl H, Meuth SG.** *Alemtuzumab in autoimmune inflammatory neurodegeneration; mechanisms of action and neuroprotective potential.* BMC Neurol 2016;16: 34.
- [12] **Kieseier B, Boyko A.N, Dive D, Lycke J, Montalvan X, Margolin D.H, Thangavelu K.** *Improvement in relapse outcomes following switch from subcutaneous interferon beta-1a to alemtuzumab: CARE-MS II extension study.* ECTRIMS 2015, Barcelona.
- [13] **Wiendl H, Hartung H.P, Havrdovd E, Hupperts RMM, Margolin D.H, Kasten L, Compston D.A.S.** *No evidence of disease activity achieved in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis who switched to alemtuzumab from subcutaneous interferon beta-1a: CARE-MS I and II extension studies.* ECTRIMS 2015, Barcelona.
- [14] **Totaro R, Di Carmine C, Marini C, Carolei A.** *Multiple sclerosis-New treatment modalities.* Indian J Med Res. 2015 Dec; 142(6): 647-654.