

Natalizumab - Leucoencefalitis Multifocal

Nuevos informes acerca de la evaluación de los casos de Leucoencefalitis Multifocal Progresiva en pacientes que recibieron tratamiento con Natalizumab.

Se han publicado en el New England Journal of Medicine (NEJM) en el mes de Marzo del presente año nuevos resultados acerca de la ocurrencia de LEMP (Leucoencefalitis Multifocal Progresiva) en pacientes en tratamiento con natalizumab (Tysabri®). La LEMP, una rara y frecuentemente fatal afectación desmielinizante en el Sistema Nervioso Central fue diagnosticada en tres personas que participaban en estudios con este fármaco.

Investigaciones posteriores no han demostrado ningún caso más. Este tratamiento fue retirado del mercado en Febrero de 2005. Según uno de los estudios realizados, los investigadores estiman que la incidencia de LEMP en dichos ensayos clínicos con Tysabri fue de 1 caso por 1000 pacientes.

Se han revelado también los resultados finales en cuanto a la eficacia de los estudios de dos años de tratamiento con Tysabri en solitario (estudio AFFIRM), y de este fármaco asociado a interferon beta 1-a (Avonex), el denominado estudio SENTINEL. En el estudio AFFIRM los autores encontraron que Tysabri reducía el riesgo de progresión mantenida de la discapacidad, así como la frecuencia de brotes de enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR). En el estudio SENTINEL se utilizó Tysabri junto al interferon Avonex, destacándose que la combinación era significativamente más efectiva que Avonex solo en pacientes con EMRR. Sin embargo, dos de los casos de LEMP ocurrieron en pacientes que habían recibido esta combinación de fármacos.

Características de la evaluación

Un equipo dirigido por el neurorradiólogo Tarek A. Yousry contactó con los pacientes que habían participado en los ensayos clínicos de Tysabri en esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn o artritis reumatoide, para participar en la evaluación de los datos, también se evaluaron los datos de pacientes que habían sido tratados fuera del estudio formal.

Se solicitó a los médicos tratantes una detallada historia clínica, evaluación física general, y evaluación neurológica realizada por un especialista en neurología, para todos los pacientes que habían participado en los mencionados estudios, se recogieron también los estudios de resonancia magnética (RM) y muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) para la determinación del virus JC (agente causal de la LEMP). A aquellos pacientes para los que había resultados potencialmente consistentes con la detección de dicho virus se les remitió para posteriores evaluaciones a otro comité que incluía un neurovirologo con experiencia en LEMP, un neurorradiólogo y un neurólogo clínico.

No se han confirmado nuevos casos

Un total de 3417 pacientes que habían participado en recientes ensayos clínicos con natalizumab fueron reclutados para la evaluación, incluyendo tanto personas con esclerosis múltiple como con enfermedad de Crohn o artritis reumatoide. De ellos, 3116 fueron clínicamente evaluados para LEMP. Cuarenta y cuatro de estos pacientes fueron referidos para un segundo comité evaluador debido a hallazgos clínicos de posible LEMP, anomalías en la RM o elevados niveles de virus JC.

No se encontró en ninguno de ellos niveles de DNA de virus JC perceptible en el LCR. Se descartó por completo en todos estos pacientes el diagnóstico de LEMP, salvo en uno que tenía esclerosis múltiple debido a que en este caso los estudios de RM y LCR no estaban disponibles. Los tres casos previamente reportados de LEMP fueron confirmados.

El Dr. Yousry estima que tras una rigurosa y cuidadosa evaluación la incidencia de LEMP asociada con la exposición a Tysabri en esta población es de 1 caso por cada 1000 pacientes. No obstante reconoció que la valoración de estos pacientes fue complicada por la presencia de la disfunción neurológica subyacente en los que tenían esclerosis múltiple, además de la presencia de áreas lesionales en la RM de estos pacientes, las cuales también fueron encontradas de manera incidental en pacientes con artritis reumatoide o enfermedad de Crohn.

En una editorial acompañante el Dr. Ropper opina que para un tratamiento menor de dos años el natalizumab sin combinación es relativamente seguro, pero persiste la posibilidad de que la LEMP pudiera desarrollarse en uno de cada 1000 pacientes. También indica que por el momento es dudoso que los neurólogos se arriesguen a utilizar natalizumab en unión a otro agente inmunosupresor, con la posible excepción de los corticosteroides cuando éstos sean requeridos debido a brotes de la enfermedad. De los tres casos confirmados de LEMP, dos habían ocurrido en un estudio de Tysabri combinado con Avonex (interferon beta 1-a) y el tercero en un paciente con Crohn que había recibido otro tratamiento inmunosupresor.

Este mismo investigador agregó que la orientación clínica proporcionada por estos nuevos estudios publicados podría ser potenciada por un método que fuese capaz de predecir que pacientes tienen riesgo para desarrollar una LEMP y de determinar durante el tratamiento si el virus JC ha emergido de su estado latente.

Resultados de los estudios publicados con natalizumab

En este número de la revista NEJM también se incluyen los resultados de dos años de los ensayos clínicos con Tysabri en esclerosis múltiple, los cuales revelan una importante eficacia en el control de la enfermedad.

El estudio AFFIRM reclutó 942 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR), los cuales recibieron bien Tysabri o bien placebo (sustancia inactiva) por vía intravenosa cada cuatro semanas por más de dos años. Los objetivos primarios que se establecieron fueron el índice de recaída clínica en un año, y el índice de progresión sostenida de la discapacidad (medida por la escala EDSS) a dos años. El artículo, escrito por Chris Polman y colaboradores, informa que el estudio alcanzó su objetivo primario retrasando el riesgo de progresión de la discapacidad un 42%. El fármaco redujo la tasa de brotes un 68% en dos años, y también redujo el desarrollo de nuevas lesiones en RM en un 83%. También consiguió reducir el número de lesiones activas (que realzan con contraste) en RM en un 92% tras el primer y segundo año. Los efectos adversos fueron encontrados más frecuentemente en aquellos en tratamiento con Tysabri, y fueron fundamentalmente fatigabilidad y reacciones de hipersensibilidad.

En el estudio SENTINEL participaron 1171 pacientes con EMRR, que estaban en tratamiento con Avonex y habían experimentado al menos una recaída en los 12 meses anteriores. Todos los pacientes continuaron con Avonex, junto con Tysabri o bien el placebo inactivo, administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas por hasta 116 semanas. Los objetivos primarios fueron la frecuencia de brotes a un año y la probabilidad acumulativa de progresión de la discapacidad mantenida durante 12 semanas (según la escala EDSS), a los dos años. El artículo, redactado por Richard Rudick y colaboradores nos revela que los participantes en tratamiento con Avonex más Tysabri experimentaron un 54% de reducción en el índice de recaídas clínicas, comparado con los que estuvieron con Avonex más placebo, ésta reducción se mantuvo también en un 55% a los dos años. La terapia combinada resultó en un 24% de disminución en el riesgo de progresión de la discapacidad. Las imágenes de RM mostraron un 83% de reducción en nuevas lesiones y un 89% de reducción en lesiones que captaban contraste en el primer grupo de pacientes respecto al segundo. Los efectos adversos fueron también más frecuentes de manera significativa en los que recibieron la

terapia combinada, y consistieron sobre todo en ansiedad, dolor de garganta, congestión sinusal y edema periférico. Como se refirió previamente, dos casos de LEMP, uno de ellos fatal, fueron diagnosticados en este grupo de pacientes.

Conclusiones

Los resultados clínicos de los ensayos de dos años con Tysabri en EMRR sugieren que este tratamiento puede ofrecer ventajas sustanciales con respecto al enlentecimiento de la progresión de la enfermedad y la reducción de recaídas. Sin embargo, la cuestión riesgo / beneficio es más compleja. El perfil de seguridad de Tysabri sin combinación hasta dos años parece ser aceptable; su combinación con otro agente inmunosupresor o inmunomodulador parece aumentar el riesgo de LEMP.

La Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos está actualmente valorando los prometedores resultados clínicos frente al riesgo de desarrollar LEMP, así como la necesidad de opciones terapéuticas adicionales para pacientes con EM. Una estrategia adecuada para minimizar el riesgo de LEMP probablemente permita que este tratamiento pueda volver a emplearse en fechas no lejanas.

Dr. Miguel Angel Gamero García

Unidad de Esclerosis Múltiple. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Asociación NEUROINVEST.