

Esclerósisis múltiple: Los fármacos orales se consolidan como primera elección terapéutica

Tres moléculas en forma de pastilla consiguen cambiar el rumbo de esta patología neurológica. Las revisiones periódicas y la vigilancia de los pacientes minimizan los efectos secundarios, no significativos si se tiene en cuenta el beneficio-riesgo, como explican los neurólogos

La **esclerosis múltiple** actualmente es la segunda causa de invalidez entre la población joven, sólo por detrás de los accidentes de tráfico. Desde hace unos años, la llegada de los **nuevos tratamientos orales** (fingolimod, teriflunomida y dimetil fumarato) define una nueva situación en esta patología, y, a su vez, poco a poco, desbancan a los incómodos pinchazos a los que los pacientes se sometían para mantener a raya a la alteración neurológica y evitar así su progresión para tratarse. Todo esto se traduce, como se concluyó en el pasado congreso europeo de esclerosis múltiple (Ectrimis por sus siglas en inglés) de Londres, en una gran **mejora en la calidad de vida de las personas afectadas por esta enfermedad neurodegenerativa que altera la vida de más de dos millones de familias en todo el mundo.**

Un reciente trabajo publicado por los expertos Mark S.Freedman, del Instituto de Investigación Médica del Hospital Universitario de Ottawa (Canadá) y Xavier Montalbán, director del Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (CEMC) y jefe del Servicio de Neuroinmunología del Hospital Vall D'Hebrón, en «Multiple Sclerosis and Related Disorders» analizó la eficacia de estos tres tratamientos orales en diferentes variables (**tasa de brotes y disminución de la progresión de la discapacidad**), y se concluía que las tres terapias son, al menos en términos de eficacia, similares. Aunque, las indicaciones para su uso marcadas por las agencias reguladoras (EMA, en Europa, y Aemps, en España) difieran en matices. Así, mientras que **teriflunomida** y dimetil fumarato se emplean en primera línea, como primera opción en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, **fingolimod** es una segunda línea que se administra en monoterapia, para este tipo de pacientes, salvo casos concretos. La metodología empleada en este trabajo para llevar a cabo la comparativa fue la del parámetro del número necesario para tratar para evitar un evento (NNT), que según los expertos, es un método válido y cada vez más en uso para poder evaluar de forma comparativa la eficacia de diferentes terapias para permitir al clínico una información más completa que la propia aportada por los ensayos clínicos por separado de cada uno de los tratamientos.

### **Seguridad**

Debido a los distintos mecanismos de acción que presentan los tres fármacos, **pueden aparecer algunas secuelas.** «Lo importante es conocer el beneficio-riesgo que tienen y comentarlo con el paciente, conocer su estilo de vida, sus expectativas... Si todo se consensua resulta más fácil el control de la patología. Hay que optar por las decisiones compartidas», puntualiza Montalbán. El efecto adverso más temido por los pacientes de los tratamientos con esclerosis múltiple es la **leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).** «Esta infección no es nueva, ya la veíamos en pacientes con sida, en los inmunodeprimidos. Esta enfermedad se debe a la presencia del virus denominado JC, por el primer paciente descrito con el microorganismo, John Cunningham», explica Guillermo Izquierdo, director de la Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias del Hospital Virgen Macarena de Sevilla. Esta infección resulta en muchos casos fatal o invalidante para los pacientes que la padecen y se debe a una **rara infección en el sistema nervioso central del virus JC.**

«El virus en sí se aprovecha de una situación de inmunidad que eleva su presencia en el momento en el que no hay mucha resistencia para entrar en el sistema nervioso central (SNC) y hace que desarrolle su actividad en el cerebro. En condiciones de inmunodepresión, el virus puede campar a sus anchas. Pero hay que subrayar que no es excepcional, ya que **entre el 60-70% de la población**

**sana lo tiene, sólo que no lo desarrolla dado que las defensas lo mantienen alejado.** Lo que ocurre es que con uno de los primeros fármacos en los que se describió tysabri, o natalizumab, los linfocitos no pasan la barrera hematoencefálica y los virus entren dentro del cerebro, lo que supone una especie de reservorio en el que no hay posibilidad de que las defensas entren en el SNC y cree un problema de santuario inmunológico en el cuál no se puede actuar, que de otra forma se eliminaría fácilmente», detalla Izquierdo. En este punto y siempre según el sistema de farmacovigilancia de la Agencia Europea del Medicamento (Eudravigilance), no serían las tres terapias similares.

Tanto fingolimod como dimetil fumarato han tenido casos notificados, y de momento, teriflunomida no ha tenido casos notificados por esta infección grave. Pero, aquí también hay que matizar que en el caso de fingolimod se trata de una molécula con seis años de recorrido en el arsenal terapéutico y que se ha empleado en 184.000 pacientes, en total en unos 397.000 pacientes-año exposición acumulados en 12 años de ensayos clínicos.

### ***Bien vigilados***

Los expertos apuntan a que la aparición de casos relacionados con fingolimod hay que matizarlos bien, ya que existe una «herencia de secuelas» del tratamiento anterior. «Hay que ir con cuidado, porque muchos de estos casos tratados con fármacos orales provienen del tratamiento previo con natalizumab -fármaco con el que se empezaron a ver más casos de LMP y hoy superan los 900 según datos de la EMA- y si no se asegura perfectamente bien que el paciente no tenga ya la LMP causada por el tratamiento intravenoso. Esto ha pasado mucho con fingolimod, pero aún así hay una serie de casos, muy pocos, asociados a la molécula sin que hubiera tratamiento previo. No hay ningún caso con teriflunomida, y empiezan a darse también con el dimetil fumarato, por lo menos unos cuatro o cinco casos», explica con detalle el director del CEMC. Explicación que concuerda con la respuesta que ofrece Novartis, laboratorio responsable de fingolimod, dado que en la EMA hay reportados 56 casos de LMP, muchos de los cuales corresponden a pacientes que han recibido otros tratamientos asociados a LMP, así que no se puede establecer una relación causal entre el uso de fingolimod y la aparición de LMP.

Izquierdo apunta a que «ya no nos pilla de sorpresa este efecto porque llevamos a cabo estudios y hemos aprendido a prevenirlo gracias a la experiencia adquirida con Tysabri. Ahora podemos establecer mediante analíticas el nivel de leucocitos y mediante test conocer si el paciente tiene o no el virus JC». Por su parte, Montalbán subraya que «estamos ante fármacos muy seguros y el riesgo es bajísimo ya que estaríamos en torno a un caso por cada 20.000 o 30.000. Frente a los beneficios, que son muchos para estos pacientes».

Con teriflunomida aún no se conocen casos publicados, es uno de los «benjamines». En la actualidad, más de 80.000 pacientes han sido tratados con esta molécula en ensayos clínicos durante más de 14 años y cuenta con una experiencia post-comercialización desde hace tres años. Esto podría deberse, según el profesor Gavin Giovannoni de la Escuela de Medicina de Londres, a un posible efecto antiviral para este tipo de virus del propio fármaco, como apunta el médico en su blog.

### ***ANTECEDENTES CON OTRO MEDICAMENTO***

Los primeros casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) se asociaron al tratamiento con natalizumab (Tysabri, de Biogen) allá por 2005. Desde entonces hasta ahora se han dado, según recoge la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) unos 920. Debido a esto, las agencias reguladoras, tanto la europea como la Aemps (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) tomaron cartas en el asunto, limitaron su uso y determinaron

una farmacovigilancia ajustada al riesgo de este efecto secundario. Así, en una nota informativa de marzo del pasado año, la Aemps dictaba una serie de recomendaciones de uso antes, durante y después del tratamiento de los pacientes con este fármaco. Como explica Guillermo Izquierdo, director de la Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias del Hospital Virgen Macarena de Sevilla, se llevan a cabo controles periódicos (trimestrales) en los pacientes, «lo que nos permite predecir la infección y actuar a tiempo». Según la FDA (Agencia del Medicamentos Estadounidense) Tysabri está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple y aconseja una resonancia previa a la infusión de la molécula y un seguimiento cercano.

Fuente: [larazon.es](http://larazon.es)