

## **Situación actual del tratamiento de la EM: fármacos modificadores de la enfermedad**

El diagnóstico de Esclerosis Múltiple viene a proporcionar un nombre y una explicación a toda una gama de síntomas extraños. Si bien no existe por el momento una terapia curativa, el hallazgo de nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad conlleva la posibilidad de encontrar nuevas vías de lucha contra ella.

Independientemente del tratamiento puntual de determinados brotes que a juicio del neurólogo requieran la administración de corticoides a dosis altas intravenosas durante 3 a 5 días, disponemos de dos grandes grupos de fármacos para el control de la EM:

1) Tratamiento dirigido a los síntomas provocados por la enfermedad (tratamiento sintomático).

2) Tratamiento dirigido directamente a la enfermedad (tratamiento de fondo o tratamiento modificador de la enfermedad), en el cual se han producido importantes avances en la última década, y existe actualmente una intensa actividad investigadora que augura progresos significativos para los próximos años.

Frecuentemente, antes de que pueda asimilar totalmente su diagnóstico, la persona con esclerosis múltiple deberá enfrentar una decisión sobre el uso de fármacos modificadores de la enfermedad. Según los estudios realizados estos fármacos se muestran más eficaces cuando se comienzan a administrar tempranamente, una vez realizado el diagnóstico definitivo y antes de que la enfermedad haya tenido tiempo para realizar daños significativos.

### **Acciones de los fármacos modificadores de la enfermedad:**

- Reducen la frecuencia y severidad de los brotes clínicos (también llamados recaídas o exacerbaciones), definidos como un empeoramiento repentino de los síntomas de esclerosis múltiple o la aparición de nuevos síntomas con una duración de por lo menos 24 horas y separados por un mes, como mínimo, de un episodio similar.
- Reducen la acumulación de lesiones y la actividad lesional (captación de contraste paramagnético) dentro del cerebro y la médula espinal observables en la resonancia magnética (RM).
- Pueden retrasar la discapacidad.

Todos estos fármacos son utilizados por un largo tiempo y actualmente son la mejor defensa disponible para frenar el curso natural de la esclerosis múltiple. Aunque estos fármacos modificadores de la enfermedad pueden no mejorar los síntomas que presenta en ese momento, se deben considerar como un tratamiento dirigido a un mejor control futuro de la enfermedad.

### **Opciones de tratamiento:**

En la actualidad están aprobados para su utilización seis fármacos que modifican la enfermedad. Ninguno de ellos lleva a la curación. Ninguno previene los síntomas recurrentes, tales como la fatigabilidad o los trastornos sensitivos, que típicamente aparecen y desaparecen en determinadas horas o días. Pero todos estos fármacos han demostrado su eficacia para el control de la enfermedad en grandes ensayos clínicos aleatorizados. Desafortunadamente, ninguno de los fármacos modificadores está aprobado para tratar la esclerosis múltiple primaria progresiva (aquella que se presenta con una progresión continua de la enfermedad desde su inicio).

La decisión acerca de usar uno de estos fármacos se debe hacer considerando cuidadosamente los siguientes factores: el estilo de vida individual, los efectos secundarios, el riesgo potencial y el beneficio de cada una de las terapias. La mejor manera de decidir acerca de uno u otro de estos tratamientos es proporcionando al neurólogo la mayor información sobre los factores personales, y que a su vez, el neurólogo explique detalladamente las características de la medicación. Es preciso también tener en cuenta que cada persona puede responder de diferente manera a uno u otro tratamiento...

Por el momento no disponemos de medicaciones modificadoras de la esclerosis múltiple que se administren por vía oral, si bien hay varias terapias en fases avanzadas de estudio, y probablemente vengán a aumentar las posibilidades de tratamiento a corto o medio plazo.

Los tratamientos aprobados actualmente se administran por vía subcutánea (Betaferon, Rebif, Copaxone), intramuscular (Avonex) o intravenosa (Tysabri, Mitoxantrona). Todos son inmunomoduladores, excepto Mitoxantrona, que es inmunosupresor. Existen otras opciones terapéuticas menos utilizadas por tener menor evidencia científica, pero que se emplean para algunos pacientes como son los ciclos periódicos de corticoides o de inmunoglobulinas, la plasmaféresis y el uso de otros inmunosupresores.

## **Fármacos para el tratamiento de fondo de la enfermedad**

### Fármacos inmuno-moduladores

- Avonex® (interferon beta-1a) Una vez a la semana; inyección intramuscular; 30 mcg.
- Betaferon® (interferon beta-1b) A días alternos; inyección subcutánea; 250 mcg.
- Copaxone® (acetato de glatiramero) Diaria; inyección subcutánea; 20 mg.
- Rebif® (interferon beta-1a) Tres veces a la semana; inyección subcutánea; 22 o 44 mcg.
- Tysabri® (natalizumab) Cada cuatro semanas por infusión intravenosa en un centro médico; 300 mg.

### Fármaco inmuno-supresor

Mitoxantrona Administración periódica por infusión intravenosa varias veces al año, con dosis acumulativa que limita su uso prolongado.

Los efectos secundarios más frecuentemente producidos por los interferones y el acetato de glatiramero son los síntomas pseudogripales (parecidos a los de la gripe), que para muchos pacientes van disminuyendo con el tiempo, cefalea, reacciones en el lugar de la inyección (eritema, hinchazón, dolor, más raramente necrosis), problemas de hipersensibilidad o alergia al producto, y a nivel analítico se puede encontrar elevación de las enzimas hepáticas, anemia o leucopenia. Están descritos otros efectos adversos menos frecuentes, que pueden ser explicados por su médico.

Por su parte, Tysabri y Mitoxantrona requieren un seguimiento más riguroso a causa de sus efectos adversos, potencialmente mayores, que también deben ser claramente explicados por su médico antes de iniciar estas terapias.

Mitoxantrona es un fármaco quimioterapéutico, originalmente desarrollado para tratar ciertas formas de cáncer. Se fija un límite a la dosis total recibida de por vida, a fin de evitar posibles daños al corazón. Las personas que lo usan deben someterse a pruebas periódicas de su función cardíaca. Este fármaco está contraindicado para personas con problemas cardíacos preexistentes, enfermedades del hígado y ciertos trastornos de la sangre. Además de la toxicidad cardíaca, se ha

informado también de casos de leucemia mieloide aguda.

Tysabri es la última incorporación, se trata de un anticuerpo monoclonal producido en el laboratorio que se adhiere a los linfocitos T, frenando o deteniendo eficazmente la salida de éstos y su llegada al cerebro y la médula espinal donde estimulan la inflamación que provoca los ataques en la esclerosis múltiple, llevando a una importante reducción de brotes. Se detectó que 3 personas que participaron en los ensayos clínicos con Tysabri desarrollaron una enfermedad rara y grave del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por un virus común (virus JC). Esta no se vió en los pacientes con esclerosis múltiple a los que se dió Tysabri unicamente, solo en los que se dió combinado a otro inmunomodulador. Los pacientes que se administren este tratamiento estarán bajo un protocolo específico de seguridad, y para evitar riesgos no se deberá usar en personas que tengan un sistema inmunológico débil debido a alguna enfermedad o que estén usando medicaciones o fármacos que alteren el sistema inmunológico, incluyendo las otras terapias modificadoras de la enfermedad usadas en la esclerosis múltiple.

### **Manejo de los efectos secundarios de los fármacos auto-inyectables**

Usualmente se pueden mejorar bastante los efectos pseudogripales provocados por los fármacos que contienen interferón (Avonex, Betaferon y Rebif), utilizando analgésicos comunes. También las reacciones en el sitio de la inyección, entre las que figuran eritemas, endurecimientos, dolor e infecciones se pueden minimizar utilizando los dispositivos de autoinyección, y sobre todo con buenas técnicas de inyección y el seguimiento y educación al paciente que realiza el personal de enfermería especializado que forma parte generalmente de las unidades de esclerosis múltiple.

### **BENEFICIOS DE LOS FARMACOS QUE MODIFICAN LA ENFERMEDAD**

#### **Reducen la frecuencia y la severidad de los brotes**

La severidad y frecuencia de las recaídas que se experimentan en la enfermedad puede ser muy diferente de unos pacientes a otros. En diferentes ensayos clínicos que comparan un fármaco contra un tratamiento inactivo (placebo), se han encontrado porcentajes de reducción de brotes que oscilan entre un 28% y un 66% con estos fármacos. Además, la mayoría de las personas presentan menor desarrollo de nuevas lesiones del sistema nervioso central y menor actividad de las lesiones observadas en la resonancia magnética.

#### **Previene los daños permanentes**

Los daños permanentes a las fibras nerviosas (degeneración axonal) se ha observado que ocurren desde etapas tempranas de la esclerosis múltiple, en asociación con la destrucción de la mielina. También en la enfermedad, conforme avanza se va observando atrofia del sistema nervioso, y el daño progresa aún cuando la persona no tenga síntomas de un ataque y se sienta bien. El uso temprano de fármacos limita la formación de lesiones que dejen daño permanente y retrasa la atrofia del cerebro.

No se recomienda el uso de ninguno de estos fármacos en la mujer embarazada o que planea un embarazo.

## **ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO A SEGUIR**

Muchos factores influyen en la elección del tratamiento:

-El tipo de EM que presente, ya que no todas las terapias han demostrado utilidad en distintas formas o etapas de la enfermedad.

-El estilo de vida, u otras características individuales, que pueden afectar a su capacidad para continuar aplicándose determinado tratamiento a largo plazo.

-La respuesta a la terapia (eficacia, tolerancia), que debe ser observada y seguida cuidadosamente.

-Si la enfermedad parece no responder al tratamiento elegido inicialmente, siempre se pueden considerar otras opciones disponibles.

***Autor: Dr. D. Miguel Ángel Gamero García - Neurólogo. Unidad de Esclerosis Múltiple - Hospital Virgen Macarena. Sevilla.***