

Esclerosis múltiple progresiva: últimos avances terapéuticos y direcciones futuras.

El incremento del conocimiento de los mecanismos patogénicos de la esclerosis múltiple progresiva (EMRR) ayuda a diseñar enfoques terapéuticos específicos.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) que provoca desmielinización y neurodegeneración. Si bien la presentación inicial se caracteriza por enfermedad remitente-recurrente, los pacientes a menudo progresan después de 10 a 15 años a un curso de enfermedad secundariamente progresiva. Otro 10 a 15% presenta un curso inicial de EM primaria progresiva. Los mecanismos patogénicos que posiblemente impulsen la progresión incluyen inflamación compartimentada continua por linfocitos T y B y células de inmunidad innata, estrés oxidativo, acumulación de hierro y daño mitocondrial consecutivo, lo que en conjunto conduce a neurodegeneración con mayor discapacidad. El incremento del conocimiento de los mecanismos patogénicos de la EM progresiva ayuda a diseñar enfoques terapéuticos específicos. Ejemplos son el anticuerpo monoclonal dirigido a células B ocrelizumab, eficaz en EM primaria progresiva, y el modulador del receptor de esfingosina-1 siponimod, eficaz en formas activas de EM secundaria progresiva y otras moléculas disponibles y en desarrollo como el anticuerpo dirigido a las células B ofatumumab, la cladribina debido al agotamiento de las células T y B y moduladores del receptor de esfingosina-1 como ozanimod y ponesimod. En esta revisión, resumiremos el desarrollo terapéutico más reciente en EM progresiva de los últimos 3 años, y arrojar luz sobre sustancias auspiciosas con mecanismos similares y nuevos desarrollos.

Mecanismos patogénicos que impulsan la progresión.

La esclerosis múltiple (EM) recurrente-remitente se caracteriza por inflamación causada por células inmunitarias, mientras que la EM progresiva muestra inflamación localizada detrás de una barrera hematoencefálica intacta.

Esta inflamación incluye macrófagos y microglía, liberación de especies reactivas y citocinas, causando daño mitocondrial y deterioro de la cadena respiratoria. Además, se forman estructuras similares a folículos en meninges, contribuyendo al daño neuronal y desmielinización cortical. El adelgazamiento cortical se relaciona con progresión de la discapacidad, justificando el objetivo terapéutico en células B y la necesidad de medicamentos que atraviesen la barrera hematoencefálica.

Éxitos terapéuticos recientes: terapia dirigida a células B

El primer tratamiento dirigido a células B fue rituximab, no logró reducir la progresión de la discapacidad confirmada en el ensayo OLYMPUS. Sin embargo, hubo efectos positivos sobre progresión en pacientes jóvenes (<51 años) con mayor actividad de enfermedad inflamatoria, identificada por lesiones realizadas con gadolinio. El seguimiento ocrelizumab, que contiene secuencias proteicas más humanizadas, se investigó en el ensayo ORATORIO en EM primaria progresiva, lo que condujo a su aprobación como primer tratamiento para la EM primaria progresiva en pacientes activos. Otra sustancia actualmente en desarrollo es ofatumumab. A diferencia de las sustancias antes mencionadas, ofatumumab se administra por vía subcutánea.

Dirigirse al receptor de esfingosina-1-fosfato

El receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) es un objetivo terapéutico potencial para esclerosis múltiple (EM).

Fingolimod, mostró eficacia en la EM recurrente-remitente (EMRR), pero no logró reducir la progresión en la EM primaria progresiva (ensayo INFORMS). Sus efectos secundarios incluyen problemas cardíacos graves y efectos oculares como edema macular.

Siponimod, modulador oral selectivo del receptor S1P5, aprobado para EM secundaria progresiva activa, EMRR y síndrome clínicamente aislado (CIS). En estudios clínicos, siponimod ha demostrado reducir lesiones activas en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) y; en un ensayo de Fase III con pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP), redujo el riesgo de progresión de la discapacidad un 21% y la tasa de recaídas en un 55%. En el 2019, la FDA aprobó siponimod para tratamiento de la EMSP activa, EMRR y síndrome clínicamente aislado (CIS). A pesar de estos avances, la reducción del riesgo relativo de progresión de la discapacidad fue limitada.

Adaptado de:

"Progressive multiple sclerosis: latest therapeutic developments and future directions"

Autores:

Simón Faissner and Ralf Gold

Publicado en:

Therapeutic Advances in Neurological Disorders Volume 12, January-December 2019

Fuente: [https://](https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1756286419878323)

journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1756286419878323

Ozanimod es un modulador del receptor S1P

actualmente probado solo en EMRR. Dada su eficacia, se considera investigar a ozanimod como terapia potencial para esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP).

Ozanimod en la extensión de un estudio a dos años (RADIANCE), y con enmascaramiento de dosis, confirmó su

eficacia en las lesiones realizadas con gadolinio y demostró eficacia en la ARR.

Ozanimod, es un modulador selectivo de receptores 1 y 5 del S1P. Se evaluó en el ensayo RADIANCE en pacientes con EM recurrente; demostró eficacia para reducir el número de lesiones realizadas con gadolinio (en comparación con placebo: grupo de 0,5 mg: OR 0,16, IC 95 % 0,08–0,30; $p < 0,0001$ y grupo de 1 mg: OR 0,11, IC 95 % 0,06–0,21; $p < 0,0001$). El criterio de valoración secundario consistió en reducción de la tasa de recaída anualizada (ARR). La medicación fue bien tolerada. No provocó ningún efecto secundario cardíaco ni edema macular. Sólo el 2% de los pacientes del grupo de tratamiento lo suspendieron; esto no estuvo relacionado con efectos secundarios. La extensión del estudio, a dos años y con enmascaramiento de dosis, confirmó la eficacia en las lesiones realizadas con gadolinio y demostró eficacia en la ARR.

Ponesimod, es un modulador del receptor S1P1 de administración oral. Se evaluó en un estudio doble ciego de Fase IIb en 464 pacientes a dosis de 10, 20 ó 40 mg vs placebo. Los efectos secundarios incluyeron ansiedad, mareos, disnea, aumento de alanina aminotransferasa, gripe, insomnio y edema periférico. Actualmente, se investiga en dos ensayos de fase III: OPTIMUM, comparándolo con teriflunomida en pacientes con EMRR, y POINT, comparándolo con dimetilfumurato en la misma población.

Ozanimod y ponesimod son moduladores del receptor S1P actualmente probados solo en EMRR. Dada su eficacia, se considera investigar a ozanimod y ponesimod como terapias potenciales para esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP).

Enfoques de restauración inmune

La cladribina es un nucleósido de purina que se fosforila en células y conduce a la muerte de la célula objetivo, está aprobada para pacientes con EMRR y EMSP activa.

Enfoques que promueven la remielinización

Buscan mejorar la neuroprotección y restaurar la función neural. Factores como la alteración del transportador de monocarboxilato 1 (MCT1) y un entorno inflamatorio dificultan este proceso. Se han identificado varias drogas para remielinización, algunos probados con resultados mixtos.

Opicinumab, un inhibidor del diferenciador de oligodendrocitos LINGO-1 que ha mostrado eficacia en remielinización. Tras un exitoso ensayo de Fase I, el ensayo de Fase II SYNERGY no cumplió su criterio principal.

Biotina, cofactor de carboxilasas, se ha investigado en un ensayo de Fase III en EM progresiva, mostrando una mejora en la EDSS en el 12.6% del grupo tratado.

Clemastina, antihistamínico de primera generación que mostró eficacia en la remielinización en estudios in-vitro e in-vivo. Los ensayos de Fase II ReBUILD indicaron mejoras en latencias de potenciales evocados visuales. El estudio ReCOVER investiga su efecto en la neuritis óptica aguda.

Dirigirse a las células mieloides

Ibudilast, inhibe las fosfodiesterasas y modifica la invasión de macrófagos al SNC. Aún no se ha demostrado su relevancia clínica en la prevención de la progresión de la discapacidad o deterioro cognitivo.

Dimetilfumurato, aprobado para la EMRR, tiene efectos citoprotectores reduciendo el estrés oxidativo. En un estudio en EMPP, mostró estabilidad o mejoría en el 75% de los pacientes tratados.

Ácido alfa lipoico, un antioxidante investigado en EMSP durante 2 años. Los pacientes tratados con 1.200 mg de ácido alfa lipoico tuvieron una menor pérdida porcentual anual del volumen cerebral comparado con placebo. Aunque la caminata cronometrada de 25 pies no alcanzó significancia, el tratamiento fue bien tolerado, con más efectos secundarios gastrointestinales.

Enfoques neuroprotectores y experimentales.

Entre las terapias remielinizantes, los medicamentos antimuscarínicos, especialmente la clemastina, han mostrado eficacia. La neurotoxicidad mediada por el hierro también impulsa la progresión de la EM, y se han evaluado medicamentos genéricos protectores. Los antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos, como la clomipramina, demostraron una eficacia notable. Los medicamentos riluzol, amilorida y fluoxetina están siendo probados en un ensayo clínico Fase IIB para EM secundaria progresiva (SPMS). Aunque los resultados preliminares no mostraron efectos significativos, los resultados finales están pendientes.

Conclusión

Los enfoques terapéuticos futuros deben centrarse en varios mecanismos de progresión, combinando estrategias antiinflamatorias, terapias que promuevan la remielinización y medicamentos neuroprotectores. La combinación de esos enfoques podría conducir a una terapia progresiva personalizada de la EM, un escenario esperanzador para pacientes y neurólogos tratantes.