



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**Uso de anticuerpos Anti CD-20 en el tratamiento
de la Esclerosis Múltiple.**

Autor: Enrique Osuna Arráez

Tutor: Javier Sánchez-Rubio Ferrández

Convocatoria: Junio 2018

Resumen

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurológica, multifocal, inflamatoria, autoinmune, crónica y, generalmente, progresiva. El proceso que subyace a todos los signos y síntomas de la enfermedad es la destrucción de mielina de los axones neuronales del Sistema Nervioso Central. En un estadio más avanzado, los axones desmielinizados comienzan a sufrir los efectos inflamatorios y la desprotección, rompiéndose y llegando a anular la actividad funcional residual.

La evolución clínica de la Esclerosis Múltiple es impredecible. A lo largo de los últimos años, los avances en la investigación han permitido instaurar tratamientos eficaces y diagnósticos más precisos. La dificultad de la patología radica en su etiología, de carácter multifactorial y no conocida en su totalidad.

El objetivo del trabajo es informar acerca de la enfermedad, variantes y síntomas, además de presentar las distintas formas de tratamiento, haciendo hincapié en los tratamientos biológicos dirigidos contra el receptor CD-20 linfocitario.

Introducción y antecedentes

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad inflamatoria del SNC, en la que la infiltración de linfocitos conduce a la destrucción de la capa de mielina en los axones neuronales.¹

Las lesiones más características son placas de desmielinización diseminadas, que se forman por infiltrados de células. El periodo entre exacerbaciones recurrentes se denomina remisión. Durante esta fase no se produce daño neuronal.

Es difícil llevar a cabo un pronóstico de la evolución de los pacientes debido a la gran variabilidad de la enfermedad. Generalmente, la esperanza de vida se reduce en 5-10 años¹, apareciendo los primeros síntomas entre los 20 y 40 años, y siendo dos veces más frecuente en mujeres.²

Etiología y epidemiología

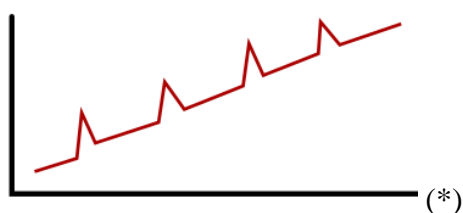
La Esclerosis Múltiple no es controlada únicamente por la genética, sino que la susceptibilidad a padecerla también depende de la relación de los factores ambientales tales como el clima, toxinas, factores dietéticos e incluso enfermedades infecciosas y la predisposición genética. Por ello, la prevalencia a nivel mundial, es dispar.¹

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.³

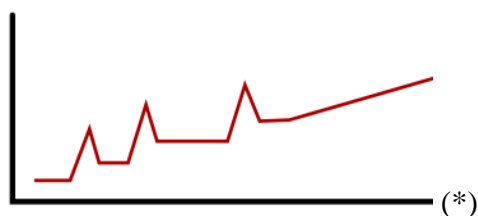
Aspectos clínicos

Como consecuencia de la desmielinización de las fibras nerviosas se produce una disminución en la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos. El grado de anormalidad de la conducción es muy amplio, de ahí que la esclerosis múltiple sea muy variable tanto en su forma de inicio como en su evolución.⁴ Sin embargo, actualmente se distinguen cuatro formas clínicas de esta enfermedad:

- Remitente- recurrente (RRMS): afecta al 80% de los casos. Los síntomas se presentan en brotes de duración variable y después desaparecen. Con el tiempo, la recuperación es incompleta y aparecen síntomas persistentes.

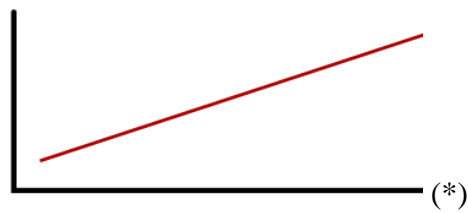


- Progresiva secundaria (SPMS): el 65% de pacientes con RR, al alcanzar la mediana edad, entran en la fase progresiva de la enfermedad. Se caracteriza por una progresión continua con un empeoramiento gradual, con o sin brotes ocasionales y recuperaciones menores. La respuesta a la inmunoterapia en esta fase es reducida.

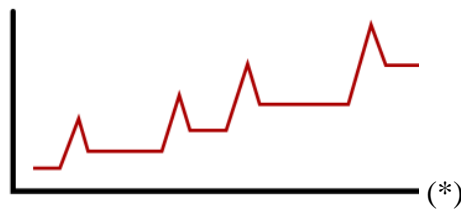


- Progresiva primaria (PPMS): afecta al 10% de los casos y se caracteriza por la ausencia de brotes definidos, presentando sólo progresión de la

enfermedad, con empeoramiento constante de los síntomas. No hay periodos de remisión, sólo fases de estabilidad ocasionales.

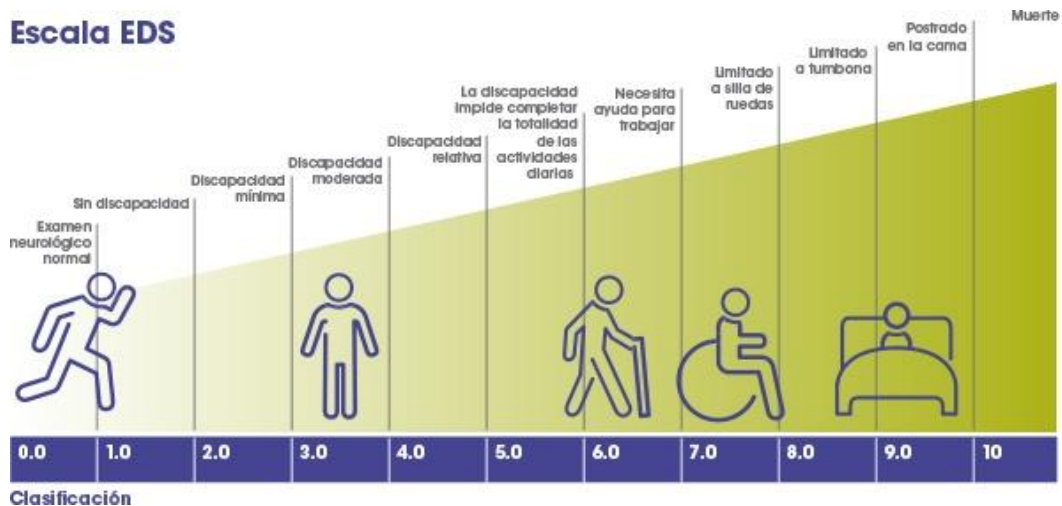


→ Progresiva recidivante (PRMS): es la forma más atípica, con progresión desde el comienzo, aunque a diferencia de la forma progresiva primaria, hay brotes agudos.



(*)En las gráficas se representa el aumento de la discapacidad frente al tiempo.

La discapacidad del enfermo se mide con la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS):



Dependiendo de la ubicación de la lesión, el paciente con EM experimenta diferentes síntomas, que pueden ser de carácter intermitente o persistente. No todas las personas experimentan todos los síntomas ni en la misma medida.

Las manifestaciones iniciales son de tipo sensorial, sobre todo parestesias (entumecimiento u hormigueo), disestesias (sensación de quemazón o pinchazos), diplopía, ataxia, vértigo y alteraciones vesicales (del esfínter urinario).

Una manifestación común de la esclerosis múltiple es el entumecimiento de una pierna, que se extiende a la otra pierna, elevándose hacia la pelvis, abdomen o tórax. Estas alteraciones sensoriales suelen remitir, aunque en ocasiones evolucionan instaurándose un dolor crónico de tipo neuropático. Otros síntomas incluyen neuralgia del trigémino y/o neuritis óptica con afectación variable de la visión.⁴

Aspectos inmunológicos de la Esclerosis Múltiple

Se sospecha que varios factores ambientales junto a un determinismo genético inducen la activación de varios tipos de células inmunes (células T auto-reactivas y subpoblaciones de células B). Estas células reaccionan contra proteínas con un elevado grado de homología con las proteínas que forman parte de la envoltura de mielina.

Las células inmunitarias activadas atraviesan la barrera hemática cerebral, dando lugar a un proceso de desmielinización inflamatoria y pérdida de oligodendrocitos (un tipo de células de glía que sintetizan la vaina de mielina en el sistema nervioso central). Como resultado, los axones mielínicos quedan desnudos de su envoltura aislante. Su resultado clínico son déficits funcionales y diversos grados de discapacidad.

De modo más específico, las células inmunitarias activadas, tales como la Th1 y subpoblaciones de células B, se enlazan al endotelio de los vasos sanguíneos cerebrales, migrando al tejido nervioso donde atacan y destruyen el envoltorio de mielina de los axones y los oligodendrocitos.

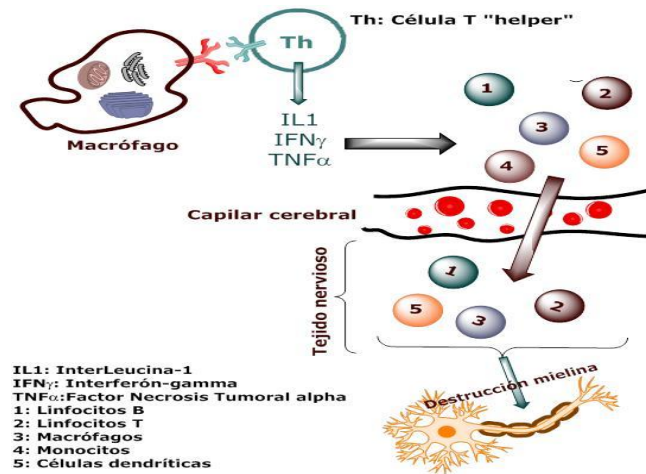
Patogénesis de la Esclerosis Múltiple⁵

Las células Th1 (células T “helper” tipo 1) son las principales responsables de la patogénesis de la esclerosis múltiple.

Las células presentadoras de antígenos activan las subpoblaciones de células Th1, con la subsiguiente secreción de citoquinas pro-inflamatorias tales como IL1 (InterLeucina-1), IFN γ (Interferón- γ), TNF (Tumoral Necrosis Factor).

Estos factores (IL1, $IFN\gamma$, TNF) promocionan la migración de diversas estirpes de células inmunitarias a través del endotelio vascular cerebral al interior del tejido nervioso.

Al proceso de desmielinización, que es la causa de la grave sintomatología de la esclerosis múltiple, no sólo contribuyen subpoblaciones de células T y B, sino también monocitos y macrófagos.



Diagnóstico

El diagnóstico de la esclerosis múltiple se basa en la integración de los hallazgos clínicos, de imágenes y de laboratorio. No se dispone de un parámetro específico para el diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple.⁵ En la actualidad se usan tres criterios:

- a) Criterio de diseminación espacial: aparición de, al menos, dos lesiones (placas) de desmielinización (imagen de resonancia magnética nuclear).
- b) Criterio de diseminación temporal: manifestación de dos episodios de déficits neurológicos separados temporalmente.
- c) Criterio inflamatorio: inflamación crónica del sistema nervioso central, determinado por la presencia de factores pro inflamatorios (Interferón- γ , Factor de Necrosis Tumoral, Interleucina-1) en el líquido cerebro raquídeo y cerebro espinal.

Los criterios de diagnóstico para la esclerosis múltiple que combinan evidencia clínica, de imagen y de laboratorio han evolucionado con el tiempo, siendo los más recientes los

criterios de McDonald 2010 del Panel Internacional de Diagnóstico de Esclerosis Múltiple.

Los criterios McDonald 2017 pretenden simplificar o aclarar los componentes de los criterios McDonald 2010 , para facilitar el diagnóstico temprano cuando es probable la esclerosis múltiple pero no es diagnosticable con los criterios McDonald 2010.

Presentación clínica	Datos adicionales para el diagnóstico
Dos o más ataques(brotos). Dos o más lesiones.	_____
Dos o más ataques(brotos). Evidencia clínica objetiva de una lesión.	Diseminación en el espacio demostrado por: -Dos o más lesiones por RM consistentes. -Presencia de bandas oligoclonales (<u>nota1</u>) o elevación del índice de inmunoglobulina. -Esperar otro ataque en un sitio diferente.
Un ataque(brote) con evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones.	Diseminación en el tiempo demostrado por: -RM -Segundo ataque clínico.
Un ataque(brote). Evidencia clínica objetiva de una lesión(presencia monosintomática o Síndrome Clínico Aislado)	Diseminación en el espacio demostrado por: -Dos o más lesiones por RM consistentes. -Presencia de bandas oligoclonales o elevación del índice de inmunoglobulinas. Diseminación en el tiempo por: -RM. -Segundo ataque clínico.

Si se cumplen los criterios de McDonald 2017 y no hay una mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es la esclerosis múltiple. Si se sospecha esclerosis múltiple en virtud de un síndrome clínicamente aislado, pero los criterios McDonald 2017 no se cumplen por completo, el diagnóstico es posible la esclerosis múltiple. Si surge otro diagnóstico durante la evaluación que explica mejor la presentación clínica, el diagnóstico no es esclerosis múltiple.

Nota1: Bandas oligoclonales CSF : en pacientes adultos con un síndrome clínicamente aislado, las bandas oligoclonales del LCR son un predictor independiente del riesgo de un segundo ataque cuando se controlan las variables demográficas, clínicas, de tratamiento y de RM.

Tratamiento

Por el momento no existe ningún tratamiento curativo de la enfermedad y sus objetivos consisten en reducir la gravedad y la frecuencia de las recaídas, limitar la discapacidad persistente, aliviar los síntomas y promover la reparación tisular.^{4,6}

CLASIFICACIÓN	OBJETIVO	TRATAMIENTO	VÍA	MEC. ACCIÓN	RESULTADO	EFFECTOS ADVERSOS	
TTO DEL BROTE	Acortan la duración e intensidad de los brotes	Metilprednisolona	i.v	Atienden al carácter inflamatorio e inmunológico de la enfermedad	Acortan la duración e intensidad de los brotes	Palpitaciones, ansiedad, nerviosismo, insomnio.	
		Plasmaféresis	i.v	Tto. del plasma para eliminar los Ac desmielinizantes	Alternativa en intolerancia a corticoesteroides	Calambres musculares e hipotensión.	
Tratamiento modificador de la enfermedad.	Inmunomoduladores	Prevenir la discapacidad neurológica a largo plazo.	Interferón beta 1a	SC 3 / semana	Análogo a citocina	Reducción en la tasa de brotes	Efectos adversos de tipo gripal. Síntomas neurológicos transitorios.
			Interferón beta 1b	SC días alternos	Análogo a citocina no glucosilado		
		Reducir la frecuencia e intensidad de los ataques y prevenir la acumulación de discapacidad asociada con la transición a la forma SPMS.	Acetato de Glatirámero	SC diaria o 3 / semana	Péptidos sintéticos inductores de Linfocitos T	Reducción del 30% de la tasa de brotes	Vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones.
			Fingolimod	Oral 1 / día	Modulador del receptor de esfingosina-1P. Produce redistribución de los linfocitos.	Disminuye el riesgo de inflamación y lesiones en tejido nervioso	Efectos teratogénos y embriotóxicos en ratones
			Fumarato de dimetilo	Oral 1 / día	Agente antiinflamatorio, inmunomodulador y antioxidante	Efecto protector sobre las neuronas y oligodendrocitos	Sofocos, diarrea, dolor abdominal y exantema
			Natalizumab	i.v 1 / mes	Ac monoclonal que inhibe las moléculas de adhesión. Evita la penetración de leucocitos al SNC	Reducción de la tasa de brotes	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
			Alemtuzumab	i.v ciclos anuales	Ac monoclonal que activa la citólisis. Disminuye el efecto de las células del SI sobre la mielina	Reduce un 50-80% la tasa anual de recaídas	Eventos de tipo autoinmune: tiroideo, trombocitopénico y renal.
	Immunosupresores	Se administrarán cuando aparecen brotes o signos de actividad a pesar de recibir otro tratamiento.	Ciclofosfamida	i.v	Disminución de células en rápida proliferación, como son las linfoides	Beneficiosa en ≥ 40 años	Efectos tóxicos graves
			Azatioprina	i.v. u oral		Reduce la tasa de brotes en formas recurrentes.	Depresión medular y alteraciones gastrointestinales
			Mitoxantrona	I.M cada 3 meses	Agente intercalante del DNA. Efecto citocida	Efecto sobre las caídas y la progresión	Nauseas, amenorrea e infecciones respiratorias
			Teriflunomida	Oral 1 / día	Inhibe la proliferación de linfocitos B y T activados	Nivel de eficacia modesto, aunque clínicamente relevante	Trastornos hepáticos y digestivos
	Tratamiento Sintomático	Se encarga de los síntomas derivados de la enfermedad, tratando de mejorar la calidad de vida.	Fampiridina	Oral	Bloqueante de canales de K ⁺ . Prolonga la repolarización e intensifica el potencial de acción	Mejora de la velocidad de la marcha	Perfil de toxicidad complejo. Sin riesgos graves.
			THC/Canabidiol	Bucal	Agonistas de receptores CB1. Efecto neuroprotector de la sobreactivación.	Tratamiento de la espasticidad	Fatiga, somnolencia, mareos, náuseas y sequedad de boca.

Objetivos

Revisión bibliográfica de los nuevos tratamientos Anti CD-20 para la esclerosis múltiple y su evaluación de eficacia y seguridad.

Material y Métodos

Se realizó una revisión de la bibliografía relacionada con fármacos biológicos Anti CD-20 para la EM y su panorama actual. Para ello, se consultaron las siguientes bases de datos: PubMed (términos MeSH: ocrelizumab, ofatumumab, rituximab, multiple sclerosis), Google académico para datos generales de la enfermedad, e informes de evaluación de los fármacos, además de revisión de artículos en revistas con reconocimiento científico.

Se seleccionaron los artículos científicos y ensayos clínicos y a partir de ellos se realizó una pequeña revisión, resumiendo su mecanismo de acción y los principales datos de eficacia y seguridad obtenidos en los estudios realizados, para los principales fármacos objeto de estudio.

Resultados y discusión

El CD20 es una fosfoproteína expresada en la superficie de los linfocitos B. La unión del anticuerpo al CD20 provoca una reducción del número de células CD20+ por medio de tres mecanismos: citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (los monocitos, macrófagos y células NK median la lisis de células B), citotoxicidad mediada por el sistema del complemento e inducción de la apoptosis de células B directamente por la unión del fármaco.

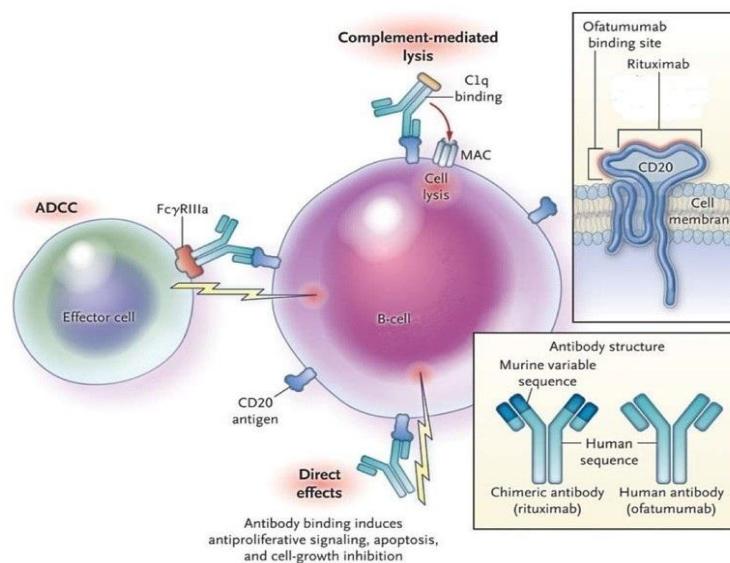


Imagen extraída de Monoclonal anti-CD20 antibody in hematological diseases and autoimmune affections.
<https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2006.06.015>

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico diseñado por ingeniería genética que reduce las células B CD20+. Provoca la destrucción de las células B a través de la citotoxicidad celular, la activación del complemento y la inducción de la apoptosis.⁷

Dicha depleción modificaría el proceso patógeno de la EM al evitar que los linfocitos B cumplan su papel como células presentadoras de antígeno y, por tanto, activen los linfocitos T, así como al impedir la diferenciación de los LB en nuevas células plasmáticas que podrían producir anticuerpos autorreactivos y liberar citoquinas.

Actualmente, el rituximab está aprobado por la AEM para el tratamiento del linfoma No Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica, la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangéitis y la poliangéitis microscópica.⁷ Actualmente también está descrito su uso fuera de indicación para otras patologías neuroinmunológicas como la EM.

Eficacia: ha demostrado ser eficaz en EM en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo. El estudio HERMES⁸, en pacientes con RRMS, y el estudio OLYMPUS⁹ para pacientes con PPMS.

-En el estudio en fase II HERMES fueron seleccionados 104 pacientes con EM remitente recurrente, 69 asignados a recibir rituximab por vía intravenosa en dos dosis únicas de 1.000 mg, con un intervalo de 14 días entre ellas y con un tiempo de seguimiento de 48 semanas. En relación con el objetivo primario, evaluación del número total de lesiones que realizaban con gadolinio en las semanas 12, 16, 20 y 24, se observó una reducción relativa del 91% en el grupo tratado. Dicha respuesta significativa se mantuvo a lo largo de todo el período de seguimiento. Respecto a los objetivos secundarios, la proporción de pacientes con brotes fue significativamente menor en el grupo de rituximab en la semana 24 (14,5% frente a 34,3%; $p = 0,02$) y en la semana 48 (20,3% frente a 40,0%; $p = 0,04$). La tasa anualizada de brotes fue significativamente más baja en el grupo tratado contando de la semana 0 a la 24 (0,37 frente a 0,84; $p = 0,04$), y se observó únicamente una tendencia si se alargaba el período de observación hasta la semana 48 (0,37 frente a 0,72; $p = 0,08$). El rituximab redujo significativamente la aparición de nuevas lesiones que realizaban con gadolinio ($p < 0,001$) a partir de la semana 12 de tratamiento, y esta reducción se mantuvo hasta la semana 48, así como también redujo el volumen de lesiones en T₂ calculado a la semana 24 ($p = 0,008$) y a la semana 36 ($p = 0,004$) de tratamiento .

-En el estudio en fase II/III OLYMPUS fueron seleccionados 439 pacientes con EM primariamente progresiva; 292 fueron asignados al brazo de tratamiento activo y recibieron rituximab en ciclos de dos dosis de 1.000 mg por vía intravenosa, con un intervalo de 14 días entre ellas repetido cada 24 semanas, y con un tiempo de seguimiento total de 96 semanas. A pesar de que el resultado para el objetivo primario, definido como el tiempo hasta la progresión confirmada de la enfermedad, fue negativo, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al volumen de lesiones en T₂ en la resonancia magnética a la semana 96 ($p < 0,001$), pero no en relación con el cambio del volumen cerebral. Por otra parte, el análisis de subgrupos mostró que, en los pacientes con edad menor de 51 años ($p = 0,010$) o con presencia de lesiones activas en la resonancia magnética basal ($p = 0,007$), o en los que coexistían ambas condiciones ($p = 0,009$), el tiempo hasta la progresión confirmada de la discapacidad se retrasó de forma significativa, y estos factores se comportaron como posibles predictores de buena respuesta al tratamiento

En resumen, los ensayos clínicos que evalúan la eficacia del rituximab frente a placebo demuestran un claro efecto sobre el control de la actividad radiológica tanto para el grupo de pacientes con la forma remitente recurrente como para los que padecen una evolución progresiva de la enfermedad. Respecto a la actividad clínica, en el estudio HERMES⁸ tras un único ciclo de tratamiento la proporción de pacientes con brotes, disminuyó de forma significativa. En cuanto al estudio OLYMPUS⁹, sólo en los pacientes jóvenes y con signos de actividad radiológica en la resonancia magnética basal se alcanzó el objetivo primario del estudio, es decir, retrasar la progresión de la enfermedad.

Efectividad: Previamente a la publicación de los resultados de los ensayos HERMES⁸ y OLYMPUS⁹, en los primeros tres casos con resultados positivos en pacientes con EM secundariamente uso del rituximab ya se había comunicado con éxito en pacientes con EM remitente recurrente activa que no habían respondido a otros tratamientos disponibles en ese momento. En 2011, a su vez, se describieron los primeros tres casos con resultados positivos en pacientes con EM secundariamente progresiva.

Estudios prospectivos abiertos:

Diferentes estudios prospectivos enfocados sobre todo en la tolerabilidad y seguridad del rituximab, no controlados con placebo, también han aportado datos de efectividad. En el estudio en fase I de Bar-Or et al¹⁰ fueron reclutados 26 pacientes con EM remitente recurrente. La dosis de tratamiento administrada fue de 1.000 mg por vía intravenosa en las semanas 0, 2, 24 y 26, y el período de seguimiento total fue de 72 semanas. Desde el punto de vista clínico, el 80,8% de los pacientes estaba libre de recaídas en la semana 72, y la tasa anual de brotes disminuyó de forma significativa en las semanas 24 y 72 en comparación con la basal (1,27 frente a 0,23 frente a 0,12). Respecto a la actividad radiológica, el número medio de lesiones activas se redujo inmediatamente después del primer ciclo de tratamiento (1,31 frente a 0,73) y alcanzó valores aún más bajos, de 0,05 y 0, en las semanas 48 y 72 respectivamente. El número de lesiones nuevas en T₂ experimentó un comportamiento similar, y disminuyó de 0,92 en la semana 4 a 0 en la semana 72.

Otro estudio prospectivo abierto incluyó a 12 pacientes con EM remitente recurrente refractarios a los tratamientos convencionales (interferón β , acetato de glatirámico y natalizumab) y evaluó la respuesta al rituximab con una dosis menor a las previamente utilizadas (100 mg por vía intravenosa cada seis meses). A los 12 meses de seguimiento se observó una reducción en el número total de brotes respecto al año previo del inicio de tratamiento (7 frente a 21). En cuanto a la actividad radiológica, el número total de lesiones activas también se redujo de forma considerable respecto al valor basal (23 frente a 3, 2 y 0 en las semanas 12, 24 y 52, respectivamente). A los 30 meses de seguimiento, siete pacientes continuaban en el estudio y se encontraban estables tanto clínica como radiológicamente.

En resumen, diversos estudios han demostrado de forma consistente el papel beneficioso del rituximab en el control de la actividad clínica, y sobre todo radiológica, de pacientes con EM remitente recurrente, ya sea utilizado como monoterapia o como terapia añadida.

Seguridad: En los ensayos clínicos HERMES⁸ y OLYMPUS⁹, si bien la incidencia de efectos adversos en pacientes tratados con rituximab fue alta, la mayoría correspondía a reacciones asociadas a la infusión, y fueron de intensidad leve a

moderada, es decir, de grado 1-2 según la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0¹¹. El 78,3% y 67,1% de los pacientes que recibieron rituximab frente al 40% y 23,1% del grupo placebo, en los estudios respectivos, presentaron reacciones durante las 24 horas posteriores a la primera infusión. Se observó un notable descenso de estas reacciones con las sucesivas infusiones, y se alcanzó un valor comparable o inferior al grupo placebo. Los efectos más comúnmente descritos fueron malestar general, cefalea, náusea, prurito, rubor, fiebre, escalofríos, rigidez, dolor faringolaríngeo, vértigo, fatiga e hipotensión. Respecto a los estudios prospectivos abiertos sin grupo control, el número de pacientes con reacciones asociadas a la infusión alcanzó un 42%¹⁰. En los estudios observacionales retrospectivos, los casos de reacciones asociadas a la infusión descritos en general, independientemente del número de infusiones recibidas, fueron variables: el 33% en el grupo español¹² el 14,7% en un estudio observacional inglés¹³ y el 7,8% en el estudio sueco¹⁴.

Respecto al riesgo de infecciones, en los ensayos clínicos HERMES⁸ y OLYMPUS⁹ se observó una incidencia similar entre el grupo tratado y placebo (69,6% y 68,2% frente a 65,3% y 71,4%, respectivamente). Se describieron con mayor frecuencia infecciones del tracto respiratorio superior y de las vías urinarias, y, aunque poco frecuentes, algunas fueron comunicadas como efectos adversos graves (2,9% y 4,5% frente a 5,7% y < 1%). La incidencia de infecciones en los estudios prospectivos abiertos ha sido muy variable: el 61,5% en el estudio de Bar-Or et al¹⁰.

Como efectos adversos muy graves (grado 4) se observó en el estudio HERMES⁸, en el grupo tratado con rituximab, un síndrome coronario agudo, una neoplasia maligna de tiroides y un paciente con reactivación de su EM. Los efectos adversos graves se comunicaron con una incidencia similar en ambos grupos: el 14,3% en el grupo placebo y el 13% en el grupo tratado. En el estudio OLYMPUS⁹ se observaron infecciones graves y tres muertes, una en el grupo de tratamiento debido a una infección pulmonar por aspiración y dos en el grupo placebo por insuficiencia cardíaca y neumonía. Respecto a los efectos adversos graves, nuevamente la incidencia fue similar en ambos grupos: 13,6% en el grupo placebo y 16,4% en el grupo tratado.

Ocrelizumab^{11,14,15}

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti CD20, diseñado para unirse a un epítipo diferente pero solapado del CD20. Al ser humanizado es menos inmunogénico que el rituximab, porque produce menos anticuerpos humanos anti-humano. Es de administración intravenosa. Busca una mejor tolerabilidad, especificidad y eficacia. Los resultados de eficacia, medidos por la reducción de actividad clínica en forma de brotes y por la disminución del número de lesiones en RM captantes de gadolinio, fueron mejores para ambas dosis de ocrelizumab comparado tanto con placebo como con IFN- β .

Eficacia: ha demostrado ser eficaz en EM en tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo y con IFN- β . El estudio ORATORIO¹⁴, en pacientes con PPMS, y los estudios OPERA I y II¹⁵ para pacientes con RRMS.

-En el estudio en fase III ORATORIO fueron seleccionados 732 pacientes con PPMS en un ratio 2:1 para recibir ocrelizumab (600mg) o placebo cada 24 semanas durante al menos 120 semanas y hasta que haya ocurrido un número preestablecido de eventos de progresión de discapacidad. El porcentaje de pacientes con progresión confirmada de la discapacidad a las 12 semanas fue del 32,9% con ocrelizumab frente al 39,3% con placebo. El porcentaje de pacientes con progresión de discapacidad confirmada de 24 semanas fue de 29.6% con ocrelizumab versus 35.7% con placebo. En la semana 120, el rendimiento en la caminata cronometrada de 25 pies empeoró en un 38.9% con ocrelizumab versus un 55.1% con placebo ($P = 0.04$); el volumen total de lesiones cerebrales en las imágenes de resonancia magnética (IRM) potenciadas en T2 disminuyó en 3.4% con ocrelizumab y aumentó en 7.4% con placebo ($P < 0.001$); y el porcentaje de pérdida de volumen cerebral fue 0.90% con ocrelizumab versus 1.09% con placebo ($P = 0.02$). No hubo diferencias significativas en el cambio de puntuación del resumen del componente físico de la encuesta de salud de forma corta de 36 ítems. Las reacciones relacionadas con la infusión, las infecciones del tracto respiratorio superior y las infecciones orales por herpes fueron más frecuentes con el ocrelizumab que con el placebo. Se produjeron neoplasias en el 2,3% de los pacientes que recibieron ocrelizumab y en el 0,8% de los pacientes que recibieron placebo; no hubo diferencias clínicamente significativas entre los grupos en las tasas de eventos adversos graves y las infecciones graves.

-En los estudios en fase 3 OPERA I y II fueron seleccionados 821 y 835 pacientes, respectivamente, con RRMS para recibir ocrelizumab (600mg) por vía intravenosa cada 24 semanas o IFN-b1a por vía subcutánea a una dosis de 44 µg tres veces por semana durante 96 semanas. El objetivo principal fue la tasa de recaída anualizada. La tasa anual de recaída fue menor con ocrelizumab que con interferón beta-1a en el ensayo 1 (0,16 frente a 0,29, tasa inferior del 46% con ocrelizumab, $P < 0,001$) y en el ensayo 2 (0,16 frente a 0,29; tasa inferior del 47%; $P < 0,001$). En los análisis combinados especificados, el porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas fue significativamente menor con ocrelizumab que con interferón beta-1a (9,1 frente a 13,6%; $p < 0,001$), al igual que el porcentaje de pacientes con progresión de discapacidad confirmada a las 24 semanas (6.9% frente a 10.5%; $P = 0.003$). El número promedio de lesiones que potenciaron el gadolinio por T1 fue de 0.02 con ocrelizumab frente a 0.29 con interferón beta-1a en el ensayo 1 (94% menos de lesiones con ocrelizumab, $P < 0.001$) y 0.02 frente a 0.42 en el ensayo 2 (95% menos cantidad de lesiones, $P < 0.001$). El cambio en la puntuación del compuesto funcional de esclerosis múltiple (una medida compuesta de la velocidad al caminar, movimientos de las extremidades superiores y cognición; para este puntaje z, los valores negativos indican empeoramiento y los valores positivos indican mejoría) favorecieron significativamente el ocrelizumab sobre el interferón beta-1a en prueba 2 (0.28 frente a 0.17, $P = 0.004$) pero no en el ensayo 1 (0.21 frente a 0.17, $P = 0.33$). Las reacciones relacionadas con la infusión se produjeron en el 34,3% de los pacientes tratados con ocrelizumab. La infección grave se produjo en el 1,3% de los pacientes tratados con ocrelizumab y en el 2,9% de los tratados con interferón beta-1a. Se produjeron neoplasmas en el 0,5% de los pacientes tratados con ocrelizumab y en el 0,2% de los tratados con interferón beta-1a.

Efectividad: como muestran los resultados de los estudios, el uso del ocrelizumab en pacientes con PPMS y RRMS, demuestra ser efectivo en el tratamiento de la enfermedad, resultando ventajoso su uso con respecto al placebo y al IFN-b1a, disminuyendo la progresión de la discapacidad, el volumen total de lesiones cerebrales en las imágenes de resonancia magnética potenciadas en T2 y el porcentaje de pérdida de volumen cerebral. Si bien respecto a placebo no hubo diferencias en el cambio de puntuación del componente físico de la encuesta de salud.

Seguridad: El porcentaje de pacientes que tuvieron al menos un evento adverso fue del 95.1% con ocrelizumab y del 90.0% con placebo en el estudio ORATORIO, mientras que en el estudio OPERA I fue del 80.1% con ocrelizumab y del 80.9% con IFN-b1a y en el estudio OPERA II fue del 86.3% frente al 85.6%. En general, las tasas de eventos adversos por 100 pacientes/año no difirieron significativamente entre el grupo ocrelizumab y el grupo placebo o el de IFN-b1a. Los eventos adversos más comunes fueron reacción relacionada con la perfusión, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza e infección del tracto urinario en pacientes tratados con ocrelizumab y síndrome pseudogripal, eritema en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, infección del tracto urinario y tracto respiratorio superior infección en pacientes tratados con interferón beta-1a. Hubo más informes en el grupo ocrelizumab que en el grupo interferón beta-1a de infección del tracto respiratorio superior (15.2% vs. 10.5%) y nasofaringitis (14.8% vs. 10.2%), mientras que la infección del tracto urinario fue más frecuente en el interferón grupo beta-1a (11.6% vs. 12.1%). El porcentaje global de pacientes que informaron una infección grave fue del 1,3% en el grupo de ocrelizumab y del 2,9% en el grupo de interferón beta-1a. El mismo patrón se observó cuando utilizamos una definición más amplia de infección grave, incluida la infección no grave tratada con un tratamiento intravenoso antiinfeccioso (1,8% en el grupo de ocrelizumab frente a 3,8% en el grupo de interferón beta-1a). No se informaron infecciones oportunistas en ningún grupo durante la duración de ninguno de los ensayos. Más pacientes en el grupo de ocrelizumab (34.3%) que en el grupo de interferón beta-1a (9.7%) tuvieron al menos una reacción relacionada con la infusión. Los pacientes en el grupo de interferón beta-1a recibieron infusiones de placebo. En el ensayo OPERA I, se produjo al menos una reacción relacionada con la perfusión en el 30,9% de los pacientes del grupo de ocrelizumab y en el 7,3% de los del grupo de interferón beta-1a; los valores correspondientes en el ensayo OPERA II fueron 37.6% y 12.0%. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión fueron de leves a moderadas, se informaron en la primera infusión de la primera dosis y se manejaron con ajustes de infusión y tratamiento de los síntomas. Un paciente en el grupo de ocrelizumab en el ensayo OPERA I tuvo un episodio de broncoespasmo potencialmente mortal durante la primera infusión de la dosis 1; el paciente rechazó la hospitalización, se recuperó con tratamiento y se retiró del ensayo de acuerdo con el protocolo. Los síntomas más frecuentes de reacción relacionada con la infusión con ocrelizumab incluyen prurito, erupción cutánea, irritación de la garganta y enrojecimiento.

Ofatumumab¹⁶

Anticuerpo Monoclonal IgG completamente humanizado dirigido contra el epítipo proximal a la membrana de la molécula CD20 de los linfocitos B induciendo el reclutamiento y la activación de la vía del complemento en la superficie celular, originando citotoxicidad dependiente del complemento. Está aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. De igual modo que en los fármacos de este mismo grupo, el ofatumumab es administrado por vía intravenosa. Ha demostrado efectividad en neoplasias hematológicas y en la AR activa.

Eficacia: ha demostrado ser eficaz en EM en un ensayo clínico aleatorizado y controlados con placebo. El estudio MIRROR¹⁶, en pacientes con RRMS.

-En el estudio en fase IIb MIRROR fueron seleccionados 232 pacientes con RRMS para recibir ofatumumab 3,30 o 60mg cada 12 semanas, ofatumumab 60mg cada 4 semanas, o placebo durante un periodo de tratamiento de 24 semanas. Se evaluaron las recaídas y la seguridad y tolerabilidad durante el proceso, y se continuó con la monitorización durante las semanas 24 a 48, con posterior seguimiento individualizado de la depleción de células B CD19 en sangre periférica.

El número acumulado de nuevas lesiones se redujo en un 65% para todos los grupos de dosis de ofatumumab frente a placebo ($p < 0,001$). El análisis posterior (excluidas las semanas 1-4) estimó una reducción de las lesiones $\geq 90\%$ frente a placebo (semana 12) para todas las dosis acumuladas de ofatumumab ≥ 30 mg / 12 semanas. Se observó depleción de células B CD19 dependiente de la dosis. Cabe destacar que el tratamiento completo no fue necesario para evidenciar un efecto robusto. El evento adverso más común fue relacionado con la infusión (52% ofatumumab, 15% placebo), de gravedad leve a moderada en 97%, más comúnmente asociado con la primera dosis y disminuyendo en la dosificación posterior.

Efectividad: Como muestran los resultados del estudio, el uso del ofatumumab en pacientes con RRMS, demuestra ser efectivo, resultando ventajoso su uso con respecto al placebo, disminuyendo la progresión de la discapacidad y el volumen total de lesiones cerebrales en las imágenes de resonancia magnética potenciadas en T2.

Seguridad: En total, el 64% de los pacientes que recibieron placebo, y el 74% de los que recibieron ofatumumab (65% y 81% en ambos grupos de dosis) experimentaron reacciones adversas durante las semanas 0 a 12. Durante las semanas 12 a 24, y 24 a 48 la proporción de pacientes que experimentaron reacciones adversas durante el tratamiento fue del 45% al 62% y del 47% al 55% respectivamente. Fueron de leves a moderadas, como colecistiasis, hipokalemia, angioedema o urticaria, y ningún paciente falleció. La mayoría relacionadas con las infusiones.

Las tasas globales de cualquier reacción adversa relacionada con infecciones fueron similares en todos los grupos de tratamiento, sin casos de infecciones oportunistas o reactivación de Hepatitis B. No hubo cambios clínicamente significativos en el estado de ánimo, signos vitales o parámetros de laboratorio, incluidas las citopenias.

No se produjeron hallazgos nuevos o inesperados en seguridad en los períodos de la semana 24 a 48. Las reacciones adversas que conducen a la abstinencia se informaron en $\leq 2\%$ de pacientes en cada fase. En total, 8 pacientes suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Conclusión

Tras la revisión bibliográfica de los distintos libros, informes y estudios mencionados, concluyo en que el uso de los anticuerpos Anti CD20 en el tratamiento de la esclerosis múltiple, tanto en su forma refractaria-recidivante, como en la primaria progresiva, es eficaz tanto en la remisión de la enfermedad y sus recaídas, como en la disminución del número de brotes/lesiones y las consecuencias que ellos conllevan, por lo que se hace notorio el beneficio en su empleo, después de analizar los datos de efectividad, eficacia y seguridad.

BIBLIOGRAFIA

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008;
2. Ransohoff RM, Halter DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis- a quiet revolution. Nat Rev Neurol 2015; 11: 131-142
3. J. Mallada-Frechín. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Datos de prevalencia e incidencia. I Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Informe Farmacológico nº 96. Esclerosis Múltiple. 27 mayo 2015.
5. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, Applebee A, Skidd PM, Howard DB et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: a multicenter study. Neurology 2016.; 87: 1393-99
6. Esclerosismultiple.com [internet]. España; [actualizado Diciembre 2015; Citado 3 de abril de 2018]. Disponible en:
<http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/tratamientos/>
Acceso: 22 de marzo de 2018
7. European Medicines Agency. MabThera. Annex I: summary of product characteristic. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/guman/000165/WC500025821.pdf
8. Hauser S, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med 2008;
9. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol 2009;

10. Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol* 2008;
11. Brown BA, Torabi M. Incidence of infusion-associated reactions with rituximab for treating multiple sclerosis: a retrospective analysis of patients treated at a US centre. *Drug Saf* 2011;
12. Berenguer-Ruiz L, Sempere AP, Giménez-Martínez J, Gabaldón-Torres, Tahoces L, Sánchez-Pérez R, et al. Rescue therapy using rituximab for multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2016;
13. Fanny Huynh Du, Elizabeth A. Mills, and Yang Mao-Draayer. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment; Published online 2017 Nov 16.
14. Xavier Montalban, M.D., Stephen L. Hauser, M.D., Ludwig Kappos, M.D., Douglas L. Arnold, M.D., Amit Bar-Or et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis; Published online 2017 Jan 19.
15. Stephen L. Hauser, M.D., Amit Bar-Or, M.D., Giancarlo Comi, M.D., Gavin Giovannoni, M.D., Hans-Peter Hartung, M.D., Bernhard Hemmer, M.D., et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis; Published online 2017 Jan 19.
16. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, Tolson JM, VanMeter SA, Lewis EW et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. Published online 2018 Apr 25.