

# Uso de Anticuerpos Anti-CD20 en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple

Por Enrique Osuna Arráez

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurológica, multifocal, inflamatoria, autoinmune 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 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 dilucidada.

Como consecuencia, se produce una disminución en la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos. El grado de anomalía de la conducción es muy amplio, de ahí que la enfermedad sea muy variable, tanto en su forma de inicio como en su evolución.<sup>1</sup> 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 años<sup>2</sup>, apareciendo los primeros síntomas entre los 20 y 40 años, y siendo dos veces más frecuente en mujeres.<sup>3</sup>

Actualmente se distinguen cuatro formas clínicas de esta enfermedad: Remitente recurrente, Progresiva secundaria, Progresiva primaria y Progresiva recidivante.

## Introducción y antecedentes

El CD20 es una fosfoproteína expresada en la superficie de los linfocitos B maduros. La unión del anticuerpo al CD20 provoca una reducción del número de células CD20+.

Dicha reducción es llevada a cabo mediante tres mecanismos diferentes:

- ❖ Citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos como los monocitos, macrófagos y células NK.
- ❖ Citotoxicidad mediada por el sistema del complemento.
- ❖ Inducción de la apoptosis de células B directamente por la unión del fármaco.

## Objetivos

El objeto del presente trabajo es, tras la revisión bibliográfica pertinente, mostrar los efectos beneficiosos que proporciona el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno CD20 de las células B en el tratamiento de las formas Remitente recurrente y Primaria progresiva.

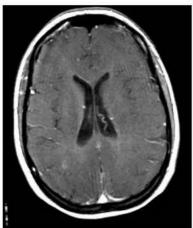
## Metodología

Revisión de los ensayos clínicos HERMES<sup>4</sup> (fase II), OLYMPUS<sup>5</sup> (fase II/III), ORATORIO<sup>6</sup> (fase III), los estudios OPERA I y II<sup>7</sup> (fase III), y el estudio MIRROR<sup>8</sup> (fase IIb) mostrando aspectos referentes a efectividad, eficacia y seguridad de los fármacos biológicos Rituximab, Ocrelizumab y Ofatumumab frente a placebo e IFN-gamma para las formas Remitente recurrente y Primaria progresiva de la Esclerosis Múltiple.

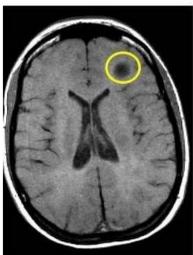
## Discusión

La totalidad de los estudios analizados reportan datos suficientes que respaldan la eficacia de los tratamientos dirigidos contra el receptor CD20 de linfocitos B en el tratamiento de EMRR y EMPP, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos. Destacan la disminución del volumen de lesiones captantes de gadolinio y el aumento del tiempo entre brotes y lesiones, lo que se traduce en mejor calidad de vida para el paciente. También aportan datos referentes a seguridad que dan la confianza suficiente como para apoyar su uso en los casos posibles.

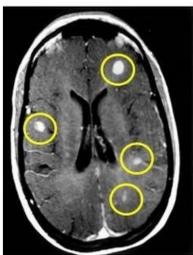
Lesiones captantes de Gadolinio



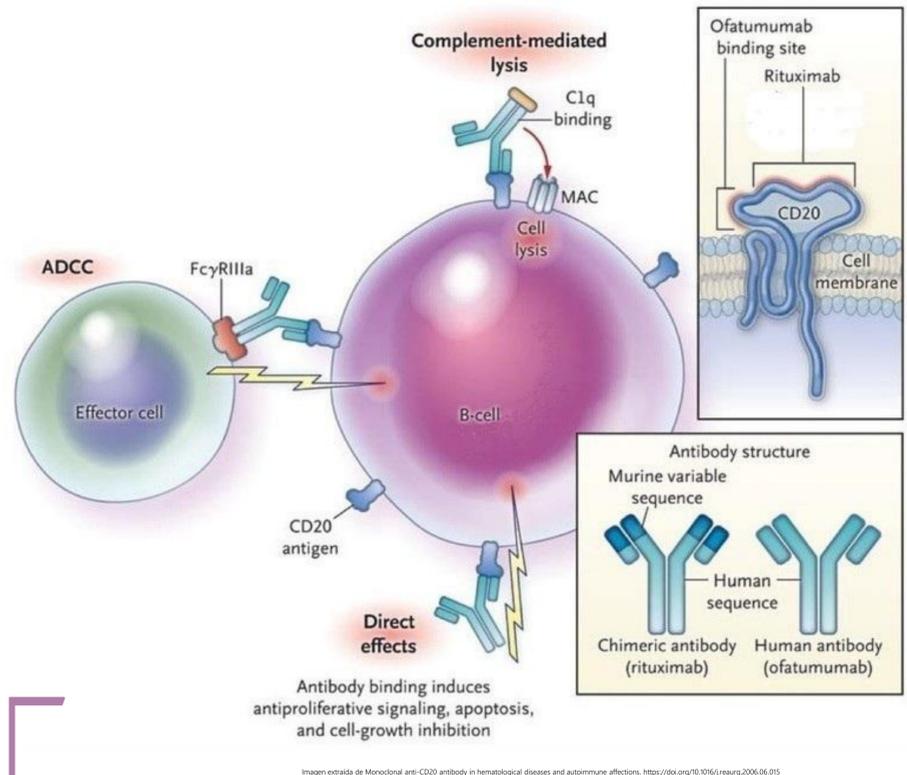
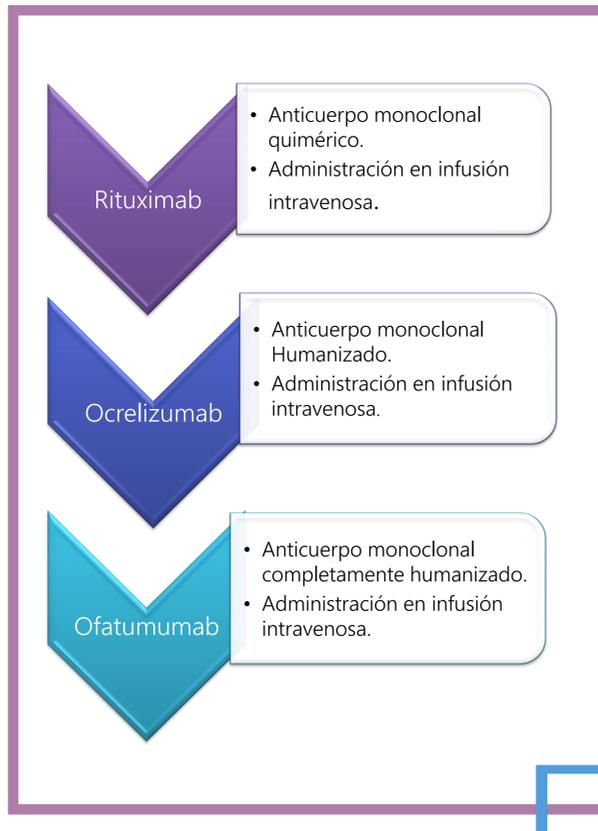
Sin lesiones



Lesiones antiguas



Lesiones nuevas

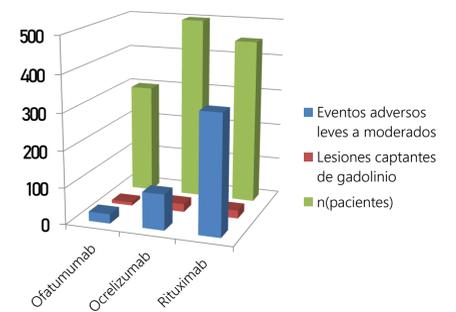


## Resultados:

**Rituximab:** administrado por vía intravenosa en dos dosis únicas con un intervalo de 14 días entre ellas, frente a placebo, y con un tiempo de seguimiento de 48 semanas<sup>5</sup>. Presenta una eficacia y efectividad significativas, con el 80.8%<sup>5</sup> de pacientes libres de brotes y lesiones activas. Respecto a la seguridad, presenta mayores eventos adversos, de leves a moderados mayormente, relacionados con las primeras infusiones, que disminuyen con el ajuste de infusión y las sucesivas dosis, además del tratamiento sintomático necesario para las mismas,

**Ocrelizumab:** administrado por vía intravenosa en dos dosis únicas con un intervalo de 24 semanas entre ellas, frente a placebo e IFN-β1a, y con un tiempo de seguimiento de al menos 120 semanas<sup>6,7</sup>. Presenta una eficacia y efectividad importante con hasta el 94% de los pacientes libres de lesiones<sup>7</sup>. Respecto a la seguridad, presenta elevados eventos adversos, de leves a moderados mayormente, relacionados con las primeras infusiones, de tipo cuadro pseudogripal, eritema en el lugar de la inyección o dolores de cabeza, que disminuyen con el ajuste de infusión y las sucesivas dosis.

**Ofatumumab:** administrado por vía intravenosa en dos dosis únicas con un intervalo de 12 semanas entre ellas, frente a placebo, y con un tiempo de seguimiento de 48 semanas. Presenta una eficacia y efectividad que reduce el número acumulado de nuevas lesiones de más del 90%<sup>8</sup>. Respecto a la seguridad, presenta menos eventos adversos, 78% con las primeras infusiones, que se redujo al 50% aproximadamente en las semanas sucesivas<sup>8</sup>, de leves a moderados mayormente como colecistitis, hipokalemia, angioedema o urticaria, y ningún paciente falleció, que disminuyen con el ajuste de infusión y las sucesivas dosis.



Estos nuevos resultados son muy importantes, ya que demuestran de manera objetiva que frenan la progresión de la discapacidad y de la enfermedad en las dos formas de esclerosis, la EMRR en brotes y EMPP.

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Informe Farmacológico nº 96. Esclerosis Múltiple. 27 mayo 2015.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008;
3. Ransohoff RM, Halter DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis - a quiet revolution. Nat Rev Neurol 2015; 11: 131-142.
4. 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;
5. 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;
6. 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.
7. 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.
8. 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.

Para el resto de la información, dirigirse a la Memoria a la que hace referencia el póster.