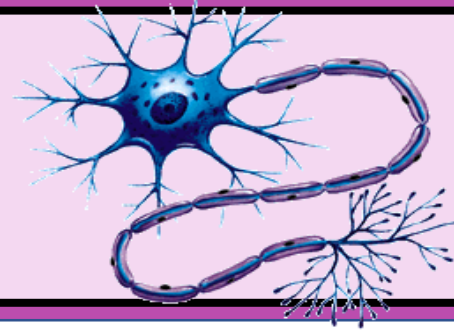




# TRATAMIENTO DE ADMINISTRACIÓN ORAL EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE, SIPONIMOD Y ÚLTIMAS INVESTIGACIONES.

Trabajo Fin de Grado Farmacia



Autora: Paula Marqués Gómez  
Convocatoria julio 2020

## 1. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad crónica, inflamatoria y desmielinizante más frecuente del sistema nervioso central (SNC). Suele iniciarse entre los 20-40 años de edad y se define como una enfermedad progresiva multifactorial, de evolución y etiología muy heterogénea. El sistema inmunitario reconoce como antígenos a los componentes de la vaina de mielina que rodea a los axones, lo que desata una inflamación crónica contra el SNC. Esta inflamación junto con el proceso de desmielinización, conducen a la neurodegeneración y a la progresión de la discapacidad, siendo una patología altamente incapacitante.



### ETIOLOGÍA:

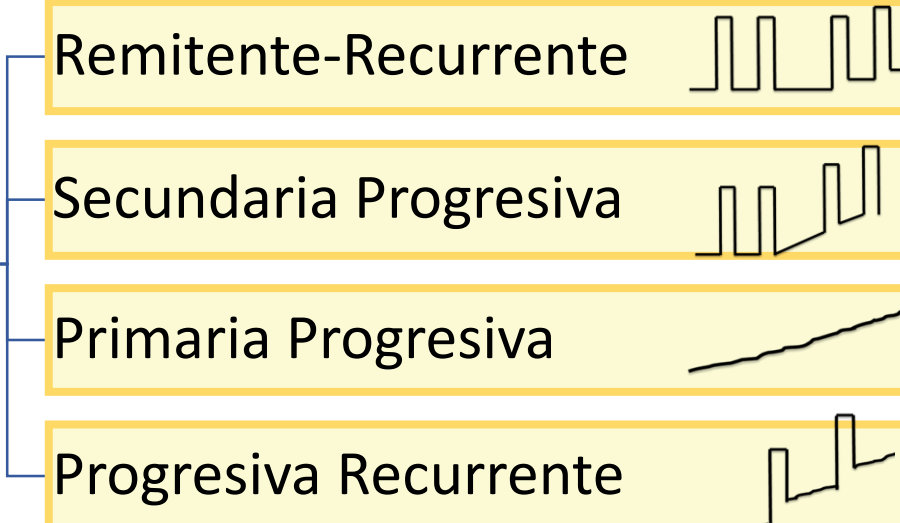
- Afecta a más de 2,5 millones de personas en el mundo. 47.000 en España.
- Primera causa de discapacidad no traumática en jóvenes.
- Mayor predisposición en mujeres.



### MANIFESTACIONES:

- Fatiga, falta de equilibrio, dolor.
- Alteraciones visuales y cognitivas.
- Dificultades en el habla.
- Temblor.

### FORMAS CLÍNICAS



### TRATAMIENTO



## 2. OBJETIVOS

- Realizar una revisión bibliográfica sobre Siponimod, detallando sus principales características tales como mecanismo de acción, eficacia clínica y seguridad, advertencias y reacciones adversas.
- Visión general acerca de nuevas terapias prometedoras.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

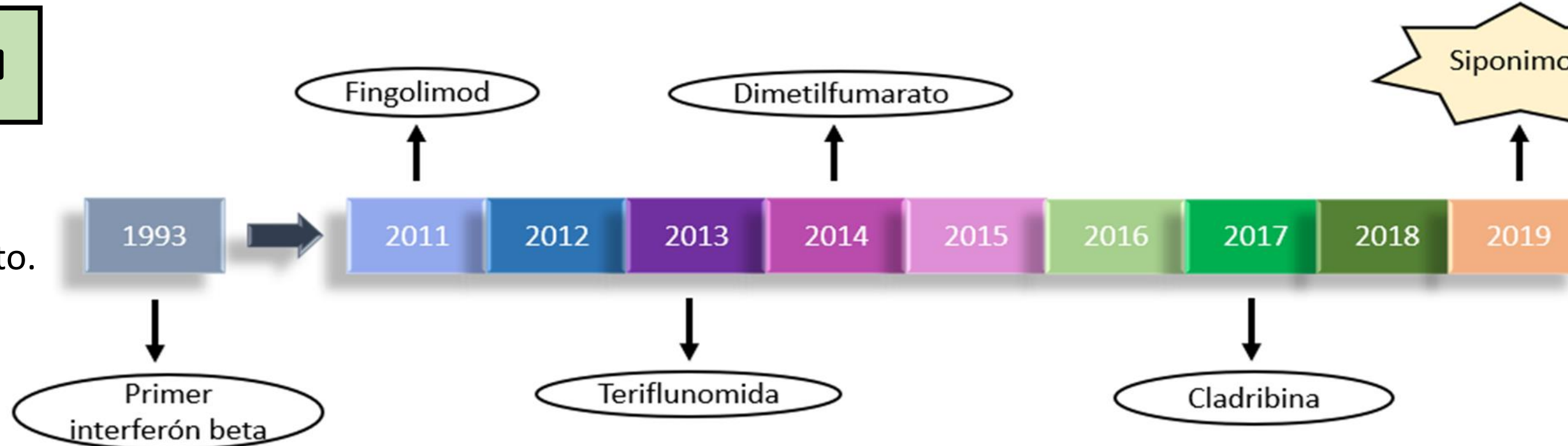
Revisión bibliográfica nacional e internacional en numerosos libros y revistas científicas así como en diversas bases de datos: PubMed, Medline, Google académico, ScienceDirec, etc. Se seleccionaron los estudios publicados a partir del 2015 hasta la actualidad, utilizando como palabras clave Multiple sclerosis en combinación con: siponimod, emerging therapies, microbiome...

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una de las principales limitaciones del tratamiento para la EM ha sido siempre la vía de administración. Hasta hace muy poco, todas las terapias aprobadas para esta enfermedad eran de administración intramuscular, subcutánea o intravenosa. La aparición de las terapias orales en 2011 ha supuesto un gran avance en esta patología.

### Ventajas administración oral

- Mejora la calidad de vida de los pacientes.
- Mejora la adherencia al tratamiento.
- Eliminan la incomodidad de las inyecciones.
- Disminuye el gasto hospitalario.



### MECANISMO DE ACCIÓN:

- Unión selectiva a:
- Receptor S1P1:** impide a los linfocitos salir de los nódulos linfáticos evitando que accedan al SNC de pacientes con EM.
  - Receptor S1P5:** presente en células específicas del SNC. Ha mostrado efecto neuroprotector y pro-remielinizadores en modelos preclínicos de EM.

### PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE SIPONIMOD

#### INDICACIÓN

Tratamiento de formas recidivantes de EM, que incluye el síndrome clínicamente aislado, la forma Remitente-Recurrente y la EM Progresiva Secundaria Activa.

#### EFECTOS ADVERSOS

- Dolor de cabeza.
- Hipertensión.
- ↑ de niveles de enzimas hepáticas.
- Frecuentemente: mareo, temblor, diarrea, náuseas...

#### PRECAUCIONES

- Antes de iniciar el tratamiento evaluar:
  - Recuento sanguíneo completo.
  - Realizar genotipado de CYP2C9
  - Niveles de transaminasas y bilirrubina
- Puede ↓ efecto de la vacunación.
- ↓ transitoria de la frecuencia cardíaca al inicio del tratamiento.
- Contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo efectivo.

### ESTUDIO EXPAND

Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que compara la eficacia y seguridad de Siponimod frente al placebo en personas con EMSP con distintos niveles de discapacidad.

#### Incluyó 1651 personas

- Edad media de 48 años
- 17 años viviendo con la EM
- Diagnóstico de EMSP (evidencia de progresión en los 2 últimos años)
- Sin evidencia de brotes en los 3 meses previos al reclutamiento
- Puntuación media de 6 en la EDSS

Recibieron 2 mg de siponimod o placebo aleatoriamente en proporción 2:1 una vez al día respectivamente.

#### Evaluaciones clínicas:

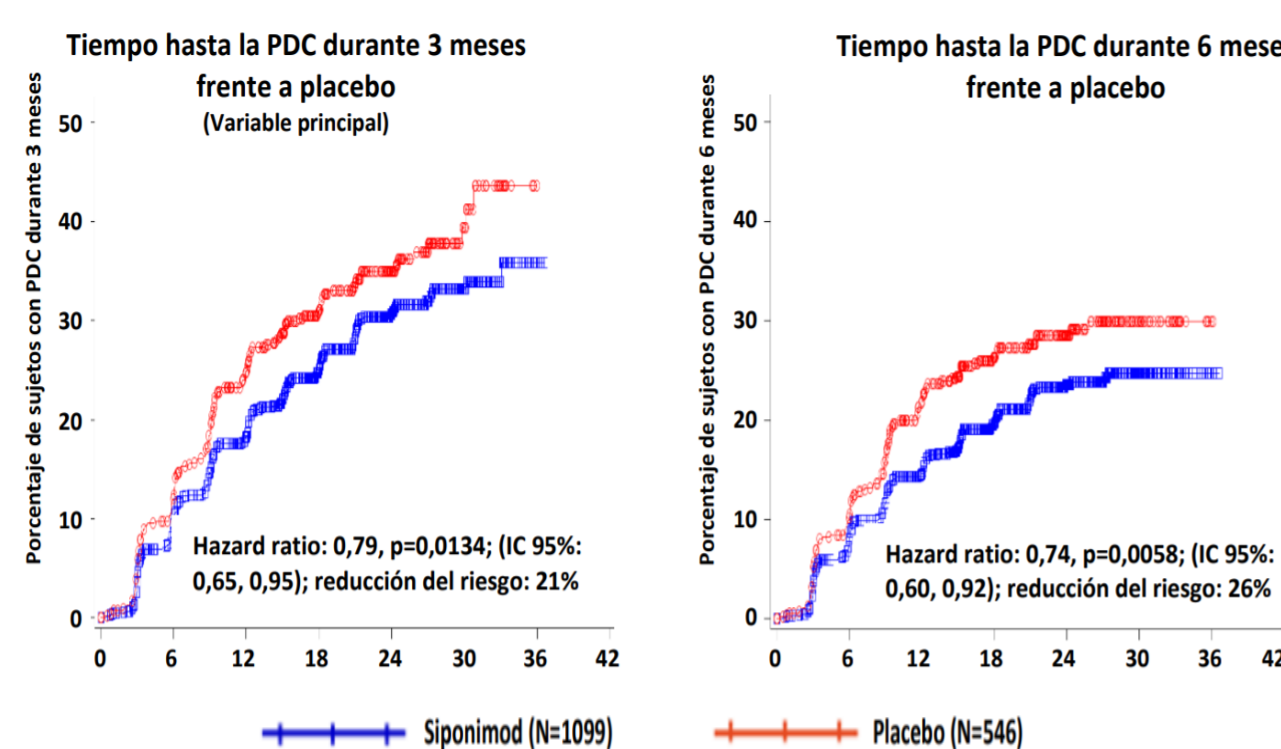
- Momento de la selección.
- Cada 3 meses.
- Brote.
- Evaluaciones por RM al inicio y cada 12 meses.

#### El criterio de valoración principal

fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada (PDC) a los 3 meses.

#### Resultados

- Redujo significativamente el riesgo de PDC a 3 meses en un 21% frente al placebo.
- Reducción de la tasa anual de brotes (TAB) en comparación con el placebo.
- Disminución de la atrofia cerebral.



↓ actividad inflamatoria.  
↓ progresión de la neurodegeneración.

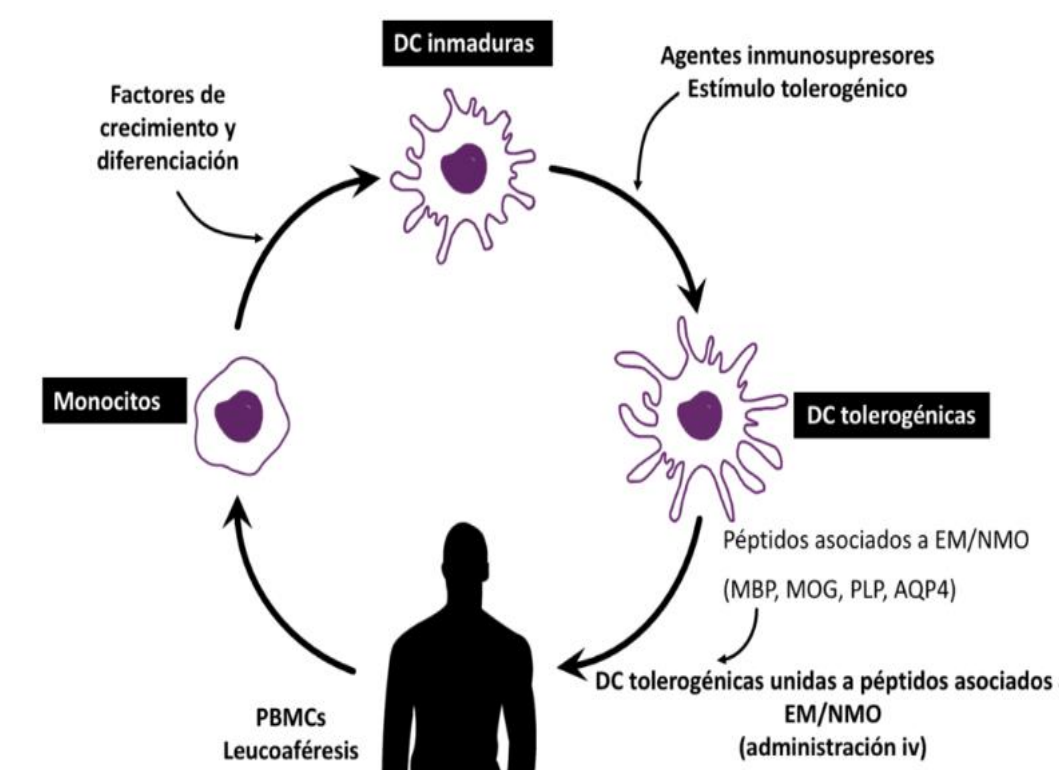
- Dolor de cabeza.
- Infección del tracto urinario.
- Caídas.
- Nasofaringitis.
- Hipertensión.

#### RAMS

## ÚLTIMAS INVESTIGACIONES

Los enfoques terapéuticos futuros deben enfocarse en varios mecanismos de progresión, combinando estrategias antiinflamatorias, terapias promotoras de remielinización y medicamentos neuroprotectores.

### TERAPIA CELULAR



### TERAPIA PERSONALIZADA

#### COMPUESTO BN201

Atraviesa la BHE y promueve la supervivencia celular y la reparación natural endógena. Actividad neuroprotectora y estimula la remielinización

### MICROBIOMA INTESTINAL

Alteración de la microbiota en pacientes con EM.

- Parabacteroides
- Prevotella
- Adlercreutzia
- Collinsella

#### Líneas terapéuticas

- Dieta
- Terapia con helmintos
- Trasplante de heces
- Polisacárido A de Bacteroides fragilis

## 5. CONCLUSIONES

La aparición de las terapias orales en la última década, como los moduladores S1P, han proporcionado una mejora significativa en la calidad de vida del paciente y una mejora en la adherencia al tratamiento. En la actualidad se buscan fármacos con mayor selectividad, con el fin de minimizar estos efectos adversos. Se están probando fármacos neuroprotectores y regeneradores del SNC. A pesar de los grandes avances que se han producido en los últimos años, no se ha encontrado aún el fármaco que pueda considerarse la cura de esta enfermedad, pero sí permiten tener una visión muy positiva de cara al futuro para la EM.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008;372(9648):1502-17.
- Quintana F.J, Farez M, Pérez S. Inmunopatología de la esclerosis múltiple. Medicina. 2014; 74: 404-410.
- Carretero J.L, Bowakim D.W, Acebes JM. Actualización: esclerosis múltiple. Rev Medfam. 2001;11(9):516-29.
- Kappos L, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis: a double-blind randomized, phase 3 study. The Lancet. 2018; 31;391(10127): 1263-1273