



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Estudios de práctica clínica real en esclerosis múltiple

Real-life clinical practice studies in multiple sclerosis

Lucienne Costa-Frossard

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, IRYCIS, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Lucienne Costa-Frossard
Servicio de Neurología
Hospital Universitario Ramón y Cajal,
Universidad de Alcalá, IRYCIS
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,100
28034 Madrid, España.

Correo electrónico:
lufrossard@yahoo.es

Recibido el 17 de febrero de 2021;
aceptado el 22 de febrero de 2021.
DOI: 10.7399/fh.11663

Cómo citar este trabajo

Costa-Frossard L. Estudios de práctica clínica real en esclerosis múltiple. *Farm Hosp.* 2021;45(2):51-2.

La conocemos como la “enfermedad de las mil caras” por su gran variabilidad clínica, radiológica y de respuesta al tratamiento. Además, es la primera causa no traumática de discapacidad en el adulto joven. Estamos hablando de la esclerosis múltiple (EM), una enfermedad cada vez más frecuente y que afecta a cerca de 2,8 millones de personas en todo el mundo, de las cuales 1.000.000 son europeas¹.

Habitualmente se diagnostica entre los 20 y 40 años, aunque cada vez son más frecuentes las formas pediátricas o de inicio tardío. Cerca del 85% de los pacientes empieza con brotes, en lo que se conoce como forma recidivante remitente de la enfermedad. Tras 15-20 años, si no reciben el tratamiento adecuado, hasta un 80% de estos enfermos evolucionarán a un empeoramiento continuado de los síntomas, con rápido acúmulo de discapacidad independiente de los brotes. A este tipo de evolución se le conoce con el nombre de EM secundariamente progresiva. Finalmente, el 15% restante de pacientes ya empiezan con progresión continua de los síntomas desde el principio. A esta forma de inicio se le llama EM primariamente progresiva y es más frecuente en edades intermedias de la vida^{1,2}.

No se conoce la causa de la EM. La actual evidencia científica apunta a que una serie de factores ambientales (déficit de vitamina D, determinados tipos de virus, especialmente los de la familia herpes, obesidad en la adolescencia, hábito tabáquico y cambios sustanciales en la microbiota) podrían alterar un sistema inmune genéticamente predispuesto y causar una reactivación patológica de los linfocitos T hacia antígenos propios del sistema nervioso central, especialmente frente a antígenos de la mielina. Sin embargo, ya sabemos que la enfermedad no es exclusivamente desmielinizante. Desde sus inicios hay daño axonal, gliosis y neurodegeneración que van a proporcionar, a la larga, el acúmulo de la discapacidad física y cognitiva propios de la enfermedad³.

Esta discapacidad va a favorecer una progresiva pérdida de autonomía, deterioro en el desempeño laboral y en las relaciones sociales y familiares, estigmatización y pérdida considerable de la calidad de vida. Esto es particularmente importante si se tiene en cuenta que la enfermedad aparece en edades tempranas de la vida, cuando el individuo empieza a ser productivo y útil para la sociedad.

Actualmente la EM no tiene cura. Sin embargo, en pocas enfermedades neurológicas se ha evolucionado tanto en tan poco tiempo. Desde el comienzo de técnicas diagnósticas tan novedosas como la resonancia magnética, el estudio del líquido cefalorraquídeo, la tomografía de cohe-

rencia óptica o los neurofilamentos en plasma, por ejemplo, se ha adelantado el diagnóstico en varios años. Se ha podido tratar a los pacientes de forma precoz y algo más personalizada, antes de que produzca daño irreversible, y se ha aumentado la calidad de vida y el tiempo hasta la discapacidad confirmada.

De hecho, en la actualidad disponemos de quince tratamientos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos como fármacos modificadores de la enfermedad, los tres últimos aprobados entre finales del año pasado y principios del actual. Además, hay una ingente cantidad de ensayos clínicos fase III abiertos y reclutando pacientes con las distintas formas evolutivas de la enfermedad. Esto hace presagiar un futuro inmediato esperanzador para estos enfermos.

Uno de estos fármacos es el dimetil fumarato, un fármaco utilizado en el tratamiento de la psoriasis refractaria desde 1994 y en la EM recidivante remitente desde el 2015, tras su comercialización en nuestro país. Se cree que su mecanismo de acción es dual, con efectos antiinflamatorios y citoprotectores. Su aprobación se basó en los resultados de dos ensayos aleatorizados fase III (DEFINE y CONFIRM)^{4,5} que incluyeron a cerca de 1.600 pacientes en los brazos de tratamiento, con una reducción en tasa anualizada de brotes de entre 44 y 53%, lesiones nuevas en T2 y lesiones captantes de gadolinio entre 71 y 85%. Posteriormente, se continuó con la evaluación del fármaco en el ensayo de extensión (ENDORSE), con un seguimiento total entre los tres ensayos de 13 años que confirma el perfil de eficacia y seguridad del fármaco⁶.

En estos ensayos, los efectos secundarios más frecuentes han sido los gastrointestinales (45%), la linfopenia (41%) y el *flushing* (34%). La linfopenia prolongada moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con la administración de



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

dimetilfumarato; sin embargo, también se ha observado LMP en pacientes con linfopenia leve. Otro factor de riesgo que parece coincidir para los casos de LMP durante la experiencia postcomercialización es la edad, ya que la mayoría de los casos se produjeron en pacientes > 50 años⁷.

Los ensayos clínicos son, sin duda alguna, el *gold standard* o la principal fuente de evidencia científica para el estudio de un fármaco en poblaciones restringidas en condiciones ideales. Sin embargo, no son completamente representativos de la población general con EM, ya que no consideran otros factores como edades extremas, comorbilidades, interacción con múltiples fármacos, etc. En este sentido, los estudios observacionales postcomercialización son fundamentales porque permiten un seguimiento prolongado de un gran número de pacientes en condiciones de vida real: pacientes con edades muy variadas, con múltiples enfermedades y con varios tratamientos asociados, mujeres que se embarazan y que lactan, así como la coexistencia del fármaco con las situaciones de pandemia, como la actual. Disponer de estos resultados ayuda al neurólogo en la toma de decisiones terapéuticas, especialmente a la hora de personalizar el tratamiento.

Sin embargo, si bien los análisis de cohortes observacionales suelen ofrecer un poder superior de generalización y duración del seguimiento en relación con los ensayos prospectivos aleatorizados, también están sujetos a múltiples sesgos. Es función de los investigadores, y deben ser especialmente celosos en ello, mitigar estos sesgos para garantizar que los resultados sean sólidos y válidos⁸.

De hecho, desde 2019 está en funcionamiento la Multiple Sclerosis Data Alliance (MSDA), bajo el paraguas de la European Charcot Foundation (ECF), formada por investigadores, médicos, titulares/solicitantes de autorizaciones de mercado, organismos de evaluación de tecnologías sanitarias, personas con EM/sociedades de pacientes y responsables de registros⁹. Tiene como misiones:

- Sensibilizar sobre la importancia de la investigación con datos del mundo real en EM.

- Construir un ecosistema de datos de EM de las múltiples partes interesadas.
- Promover prácticas confiables y transparentes en el uso de estos datos.
- Catalogar las fuentes de datos de EM existentes y emergentes.
- Apoyar los esfuerzos de armonización local desarrollando y promoviendo la adopción de un modelo de datos común específico de la EM.
- Construir un ecosistema federado para permitir consultas locales de diferentes cohortes y registros, respetando la autonomía y propiedad de las fuentes de datos.

En la actualidad hay varias publicaciones con un gran número de pacientes, tanto en España como fuera de nuestras fronteras, tratados con dimetilfumarato en un entorno de práctica clínica habitual¹⁰⁻¹³. En este número de la *Revista Farmacia Hospitalaria* el equipo del Hospital de Pontevedra nos presentará uno de estos estudios donde incluyeron a 55 pacientes y con una mediana de duración de tratamiento de 23 meses, en condiciones de práctica clínica real. Describen la linfopenia como la reacción adversa más frecuente y postulan que el descenso del recuento de linfocitos en los primeros 6 meses de tratamiento puede ser un factor predictivo de linfopenias grado II/III al final del estudio¹⁴. Estos hallazgos están en concordancia con los resultados de otros estudios publicados¹⁵.

En resumen, la EM es una enfermedad cada vez más frecuente, que puede causar un gran deterioro en jóvenes y cuyo tratamiento precoz es fundamental para evitar el acúmulo de la discapacidad a largo plazo. Afortunadamente, disponemos de varias medicaciones con diferentes mecanismos de acción que son capaces de prevenir este desenlace. La aprobación de dichos fármacos por las agencias reguladoras de medicamentos está sujeta a los resultados de los mismos en ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, cada vez es más evidente la utilidad de los datos recabados en los estudios observacionales en un entorno de práctica clínica habitual, no solo para aprender del desempeño del fármaco en diversas poblaciones, sino también para hacer un seguimiento a largo plazo de posibles efectos adversos, tolerabilidad e interacciones medicamentosas.

Bibliografía

1. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, *et al.* Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, 3rd edition. *Mult Scler.* 2020;26(14):1816-21. DOI: 10.1177/1352458520970841
2. Faissner S, Plemel JR, Gold R, Yong VW. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(12):905-22. DOI: 10.1038/s41573-019-0035-2
3. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;378(2):169-80. DOI: 10.1056/NEJMr1401483
4. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1098-107.
5. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-97.
6. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Bar-Or A, Fox RJ, Chen C, *et al.* Safety and efficacy in Patients Treated With Dimethyl Fumarate and Followed For 13 Years: final Results of ENDORSE. Conferencia: 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting (MSVirtual). 2020.
7. European Medicines Agency. Ficha técnica Tecfidera® Dimetil fumarato: Biogen Netherlands B.V. 2018 [consultado 01/02/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_es.pdf
8. Cohen JA, Trojano M, Mowry EM, Uitdehaag BM, Reingold SC, Marrie RA. Leveraging real-world data to investigate multiple sclerosis disease behavior, prognosis, and treatment. *Mult Scler.* 2020;26:23-37.
9. Peeters LM, Parciak T, Kalra D, Moreau Y, Kasilingam E, van Galen P, *et al.* Multiple sclerosis data alliance — a global multi-stakeholder collaboration to scale-up real world data research. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;47:102634.
10. Mirabella M, Prosperini L, Lucchini M, Bofa L, Borriello G, Buscarinu MC, *et al.* Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: an Italian, multicenter, real-world study. *CNS Drugs.* 2018;32(10):963-70. DOI: 10.1007/s4026-3-018-0543-3
11. Mallucci G, Annovazzi P, Miente S, Torri-Clerici V, Matta M, La Gioia S, *et al.* Two-year real-life efficacy, tolerability and safety of dimethyl fumarate in an Italian multicentre study. *J Neurol.* 2018;265(8):1850-9. DOI: 10.1007/s00415-018-8916-6
12. Sabin J, Urtiaga S, Pilo B, Thuissard I, Galan V, de la Maza SS, *et al.* Tolerability and safety of dimethyl fumarate in relapsing multiple sclerosis: a prospective observational multicenter study in a real-life Spanish population. *J Neurol.* 2020;267(8):2362-71. DOI: 10.1007/s00415-020-09848-7
13. Berger T, Brochet B, Brambilla L, Giacomini PS, Montalbán X, Vasco Salgado A, *et al.* Effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate on patient-reported outcomes and clinical measures in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in a real world clinical setting: PROTEC. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019;5(4):2055217319887191. DOI: 10.1177/2055217319887191
14. Boulosa-Lale S, González-Freire L, Martínez-Martínez L, Crespo-Diz C. Seguridad y persistencia del dimetilfumarato como tratamiento para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Farm Hosp.* 2021;45(2):73-6.
15. Sainz de la Maza S, Medina S, Villarrubia N, Costa-Frossard L, Monreal E, Tejeda-Velarde A, *et al.* Factors associated with dimethyl fumarate-induced lymphopenia. *J Neurol Sci.* 2019;398:4-8. DOI: 10.1016/j.jns.2019.01.007