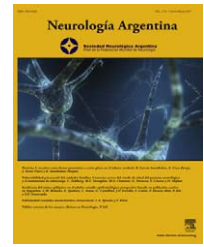


Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Editorial

Nuevas terapias en esclerosis múltiple y sus desafíos

New therapies in multiple sclerosis and its challenges

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, que afecta al sistema nervioso central (SNC). En la actualidad es considerada como una enfermedad de etiología autoinmune, donde la influencia de las exposiciones ambientales (probablemente durante un periodo de riesgo en la infancia o la adolescencia temprana) en un huésped genéticamente susceptible desarrolla una regulación anormal de la respuesta inmune, teniendo como resultado final la agresión al SNC. Los estudios por imágenes indican la probabilidad de que las lesiones se produzcan más difusamente en el SNC. Estas incluyen la sustancia blanca, diferentes estirpes de células gliales y neuronas de la sustancia gris cortical y profunda, regiones subpiales y meninges. En conjunto, estos datos apoyan una visión más compleja de la fisiopatología de la EM en la que ambos procesos, inflamatorio y degenerativo, pueden llegar a coexistir.

Como podemos apreciar, a pesar de años y permanente investigación, el conocimiento de la inmunopatogénesis de la EM se sigue redefiniendo. La incertidumbre en el diagnóstico, la gran variabilidad tanto en su expresión clínica como en su evolución, así como la dificultad para establecer el comienzo biológico de la enfermedad han sido algunos de los desafíos que siguen vigentes en el campo de estudio.

El avance en el conocimiento de la patogénesis abre puertas a diferentes modalidades terapéuticas antes impensadas. El poder conocer en detalle tanto la cascada fisiopatológica de la enfermedad, como la aparición de nuevas herramientas en la producción de medicamentos —como la biotecnología— nos ubica en un escenario frente al paciente muy diferente al de hace dos décadas atrás.

Sin embargo, la complejidad en el entendimiento de la EM aún presenta un enorme desafío en lo que respecta al traslado de los avances en el conocimiento de la patología y la inmunopatogénesis al desarrollo de terapias noveles. Uno de los mayores obstáculos radica en la dificultad de trasladar los hallazgos de los modelos in vivo y in vitro a la enfermedad en el humano. Las terapias de primera línea en la EM, interferón beta (IFN) y acetato de glatiramer (AG), han demostrado una

modesta eficacia dentro de un muy buen espectro de seguridad a largo plazo; sin embargo, distan mucho de satisfacer las necesidades terapéuticas que demanda la enfermedad. A medida que se desarrollan tratamientos más eficaces nos encontramos frente a complejas interacciones farmacológicas, conjuntamente con la aparición de efectos no deseados. Esto posiciona la seguridad global del paciente como protagonista en el perfil de los nuevos y futuros tratamientos, obligando a recibir más atención, tanto los pacientes como los médicos, a la hora de tomar decisiones sobre lo que constituye un riesgo aceptable cuando se considera que los beneficios potenciales de los nuevos tratamientos son mayores. Un análisis exhaustivo de los mecanismos de acción de los nuevos agentes terapéuticos, y un mayor conocimiento de las bases neurobiológicas de la EM, serán cruciales en la comprensión de los efectos deseados y no deseados de estos tratamientos.

Durante la reciente década pasada hemos asistido a un significativo progreso en el tratamiento de la EM. La aparición del primer anticuerpo monoclonal de uso en Neurología, natalizumab, dirigido contra la cadena $\alpha 4$ de la integrina $\alpha 4\beta 1$, e inhibiendo de esta manera la unión con su receptor asociado VCAM-1, representó la primera terapia dirigida en la EM, cuyo desarrollo fue posible por los avances en el conocimiento en el campo de la estrategia anti-migratoria de la célula T. Otros blancos de la patogénesis de la EM están en pleno momento de investigación. Es de esperar que los resultados de diversos ensayos clínicos que prueban estas nuevas moléculas continúen alimentando nuestro conocimiento de la biología básica de la EM. Estas nuevas terapias presentan una limitada información acerca de datos de seguridad a largo plazo, en comparación con el IFN y el AG. La experiencia pos-comercialización con natalizumab subrayó la necesidad en la definición de los criterios de farmacovigilancia para reducir al mínimo el riesgo de eventos no deseados, como la aparición de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La actualización en el conocimiento de la LMP, así como acerca de la biología del virus JC, fue sin duda relevante. Del mismo modo se despertó más curiosidad en tratamientos anteriores a la

hora de la evaluación y el seguimiento de los riesgos ocasionados, como es el ejemplo del mitoxantrone, especialmente las complicaciones oncohematológicas.

Los nuevos y emergentes tratamientos orales, como es el caso del fingolimod, moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato, inhibiendo la recirculación de las células T a través de su secuestro en los tejidos linfáticos, abren otro campo de desarrollo no biotecnológico que ha despertado una esperanza en el avance de nuevas terapias en la EM. Esta clase de fármacos son prometedores en la prestación de terapias con mayor comodidad y eficacia. La aparición de efectos no deseados en los estudios clínicos precomercialización del fingolimod, nos hace nuevamente volver la mirada en la farmacovigilancia, especialmente en las complicaciones oftalmológicas, cardiológicas e infectológicas.

Un capítulo aparte reconoce la neuroprotección y la reparación neurológica como estrategias futuras que deberán ser exhaustivamente controladas en ensayos clínicos, quizás con el desarrollo de nuevos y más claros parámetros de eficacia medibles.

Futuras mejoras en el conocimiento de las técnicas de imágenes con la resonancia magnética en la proteómica, permitiendo identificar perfiles proteicos globales, tanto diagnósticos como pronósticos, en la farmacogenómica, identificando la variabilidad genética de un individuo en su

respuesta a determinados fármacos, y con tecnologías más modernas como la metabolómica y transcriptómica, podrán eventualmente ayudar en el diseño del tratamiento con aplicabilidad a la medicina personalizada, necesidad tan esperada tanto en la EM como en la Medicina.

Como balance final, la evidencia actual justifica una mirada altamente optimista en el futuro del tratamiento de la EM. La llegada de nuevas terapias conlleva un grado de mayor compromiso para el médico neurólogo, tanto en la observación de la eficacia, como no menos en la farmacovigilancia, brindando de esta manera la mayor eficacia y seguridad a nuestros pacientes.

Andrés María Villa

Jefe de Sección de Neuroinmunología y Electrofisiología, División de Neurología, Hospital General de Agudos Dr. JM Ramos Mejía, Centro Universitario de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Correo electrónico: amvilla@fibertel.com.ar

1853-0028/\$ – see front matter

© 2011 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.neuarg.2011.06.001