

Peginterferón beta-1a

PLEGRIDY® (Biogen Idec)

RESUMEN

El peginterferón beta-1a es un derivado de una citocina inmunomoduladora que ha sido autorizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante en adultos. El fármaco consiste la unión de interferón beta-1a, idéntico al producido de forma natural en las células humanas, con una cadena polimérica de polietilenglicol (PEG), con el fin de incrementar su permanencia en el interior del organismo al reducir la velocidad de aclaramiento en relación con el interferón beta-1a. En este sentido, la pegilación de éste permite pasar de una posología (en administración subcutánea) de una dosis cada dos días (tres veces por semana) a una administración cada dos semanas.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune del sistema nervioso central, habitualmente de carácter lentamente progresivo, caracterizada por la presencia de múltiples placas diseminadas de desmielinización, distribuidas a lo largo del cerebro y la médula espinal. La enfermedad se caracteriza por múltiples y variados síntomas y signos de disfunción del sistema nervioso central, con remisiones y exacerbaciones recurrentes. En general, los que suelen manifestarse más precozmente son parestesias en una o más extremidades, el tronco o un lado de la cara; debilidad o torpeza de un miembro inferior o la mano; o trastornos visuales; debilidad muscular o fatiga inusual de un miembro, alteraciones leves de la marcha, dificultad en el control vesical, vértigo y trastornos emocionales leves. El curso habitual de la enfermedad se caracteriza por la presencia de remisiones y recaídas, con alguna discapacidad acumulativa, y aunque dicha discapacidad física puede aparecer desde el inicio de la enfermedad, lo más frecuente que comience a manifestarse tras varios años de evolución.

También es denominada como **esclerosis en placas** o **diseminada**.

Las placas son en realidad lesiones formadas por infiltrados de células, con desmielinización y gliosis (destrucción de células gliales, que constituyen el elemento fundamental del tejido neurológico de sostén). La enfermedad afecta especialmente a adultos jóvenes, en los que produce manifestaciones clínicas muy diversas. Además, tiene un curso variable, observándose frecuentemente brotes y periodos de remisión. Es considerada como la causa de tipo no traumático más frecuente de invalidez o discapacidad neurológica del adulto joven en el mundo occidental.

El comienzo de la enfermedad sucede habitualmente entre los 16 y 50 años de edad, particularmente entre los 20 y los 40, y es dos veces más común en las mujeres, en las cuales suele comenzar más temprano. Es muy rara su aparición antes de los 10 años o después de los 70 años de edad. Se estima que afecta a unos 2,5 millones de personas en todo el mundo, aunque distribuidos de forma irregular; en este sentido, la región de menor prevalencia (<5 casos por 100.000 habitantes) es Asia central, mientras que en la mayoría de los países occidentales, especialmente los más desarrollados (Unión Europea, Estados Unidos, Canadá, Australia, etc.), la prevalencia supera ampliamente

los 30 casos por 100.000 habitantes. En la Unión Europea hay aproximadamente 500.000 pacientes, siendo la enfermedad más frecuente en el norte de Europa y menos común en el área mediterránea. En España hay aproximadamente unos 40.000 pacientes¹.

La esclerosis múltiple constituye la causa más frecuente de enfermedad por alteración de la mielina en el sistema nervioso central. Se estima que la susceptibilidad de padecer esclerosis múltiple depende de la interrelación con factores ambientales en determinadas áreas geográficas y que parecen operar antes de la pubertad, con una predisposición heredada de tipo multigénico. Parece tratarse de una enfermedad **autoinmune**, es decir, producida por la reacción inmunológica contra elementos constitutivos del propio organismo, que son detectados – anómalamente – como antígenos extraños. Se ha propuesto que un auténtico antígeno, todavía desconocido pero probablemente de origen externo, actuaría mimetizando proteínas de la mielina de las neuronas. Ese antígeno se presentaría sobre la superficie de los macrófagos en combinación con moléculas de clase 2 del *Complejo Mayor de Histocompatibilidad* (CMH). La resultante estimulación de los linfocitos T facilitadores (*helper*, Th₁) provocaría la expresión de LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*)² y de VLA-4 (*Integrin alpha4beta1*; *Very Late Antigen-4*),

¹ Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis múltiple. http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis_multiple/index.php

² LFA-1 pertenece a la superfamilia de las integrinas y participa en la adhesión firme de los leucocitos al endotelio de las zonas inflamadas durante el proceso de extravasación. Así mismo, está involucrada en la facilitación de la adhesión o la migración de las células T vírgenes y de memoria a los órganos linfoides secundarios.

facilitando la unión de dichos linfocitos T a moléculas de adhesión, como la ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule 1*, también conocido como *CD54* o *Cluster of Differentiation 54*) y la VCAM-1 (*Vascular cell adhesion molecule 1* o *CD106*), la principal molécula responsable del incremento de la adhesión leucocitaria al endotelio; actuando todos ellos sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos, facilitando su migración a través del endotelio y su penetración en el sistema nervioso central, donde atacarían a las células nerviosas y destruyendo específicamente su capa de mielina.

La destrucción de la mielina se debe a tres mecanismos complementarios:

- liberación de *Factor de Necrosis Tumoral alfa* (TNF α) por los linfocitos Th₁
- liberación de TNF α y de radicales libres de oxígeno, óxido nítrico y proteasas por parte de macrófagos activados
- activación de la cascada del complemento mediante anticuerpos

Una de las causas propuestas es la infección por un virus latente (posiblemente herpesvirus o retrovirus humanos, como el HTLV-1, que causa la paraparesia espástica tropical) en la cual la activación vírica y su expresión desencadenan una respuesta inmune secundaria. Se considera, no obstante, que es más probable que infecciones comunes (tales como las producidas por virus del sarampión u otros similares) a una determinada edad desencadenen en personas susceptibles mecanismos de mimetismo molecular por los que presentarían una sensibilización cruzada contra la mielina. Por otro lado, la incidencia familiar y la asociación con ciertos alotipos HLA justifican la relativa susceptibilidad genética observada.

La esclerosis múltiple es, por consiguiente, una enfermedad básicamente desmielinizante, que conduce a la muerte neuronal

desde las etapas iniciales de la enfermedad. Probablemente, esta pérdida neuronal es lo que contribuye decisivamente a la creciente discapacidad a la que se enfrentan los pacientes con esclerosis múltiple. Se caracteriza por la presencia de placas de desmielinización con destrucción de la oligodendroglía e inflamación perivenular diseminadas en el sistema nervioso central, especialmente en la sustancia blanca, con cierta especificidad por las columnas laterales y posteriores de la médula espinal, los nervios ópticos y las áreas periventriculares. También se encuentran afectadas las vías del mesencéfalo, la protuberancia y el cerebelo, al igual que la sustancia gris cerebral y medular.

El término *esclerosis* se debe a la sustitución de la mielina normal por una proliferación de astrocitos. El infiltrado rodea a los pequeños vasos venosos – de ahí el término *perivenular* – y está formado por linfocitos T CD8+, CD4+, células fagocitarias, linfocitos B y células plasmáticas (estas últimas en menor número), y puede haber edema. A medida que las vainas de mielina van degenerando, se hace más apreciable la proliferación de células fagocitarias (macrófagos/microglia) y de astrocitos. Los cuerpos neuronales y los axones no suelen estar afectados, sobre todo en las lesiones recientes, pero posteriormente puede haber también destrucción axonal, principalmente en las vías largas, y gliosis fibrosa que produce esclerosis de los haces de fibras, lo que justifica la irreversibilidad observada de algunos síntomas.

La principal consecuencia de la destrucción de las vainas miélicas es la alteración de la conducción de los impulsos nerviosos transmitidos por las fibras desmielinizadas. La velocidad de transmisión se hace más lenta y los estímulos no se transmiten correctamente o incluso no lo hacen en modo alguno. El grado de anormalidad de la conducción puede variar dependiendo de circunstancias como la temperatura corporal, el ejercicio o

la composición iónica del espacio extracelular. La sintomatología de la enfermedad depende de este fenómeno. En el caso concreto de la temperatura tiene consecuencias clínicas importantes, ya que la mayoría de los pacientes experimentan un empeoramiento de sus síntomas al aumentar la temperatura corporal. Se distingue actualmente cuatro variedades o formas clínicas de esclerosis múltiple:

- **Remitente-recurrente (RR).** Es el tipo más frecuente y afecta a más del 80% de las personas con esclerosis múltiple. En las fases iniciales puede no haber síntomas, a veces incluso durante varios años; sin embargo, a pesar de la ausencia de síntomas, sí se van produciendo lesiones inflamatorias en el sistema nervioso central. Los brotes son imprevisibles y pueden aparecer síntomas en cualquier momento – nuevos o ya conocidos – que pueden durar desde algunos días a varias semanas, desapareciendo posteriormente. Entre las recidivas no parece haber progresión de la enfermedad.
- **Progresiva secundaria (SP).** El grado de discapacidad persiste o incluso empeora entre brotes. Puede aparecer después de una fase recurrente-remitente y se considera una forma avanzada de la esclerosis múltiple. Entre un 30% y un 50% de los pacientes que sufren inicialmente la forma recurrente-remitente desarrolla la forma secundaria progresiva, habitualmente entre los 35 y los 45 años. Se caracteriza por una progresión continua con o sin recidivas ocasionales, remisiones poco importantes y fases de estabilidad.
- **Progresiva primaria (PP).** Afecta al 10% de todos los pacientes. Se caracteriza por la ausencia de brotes definidos, pero hay un comienzo lento y un empeoramiento constante de los síntomas sin un periodo intermedio de remisión. No hay episodios de recidiva ni perio-

dos de remisión, sólo fases de estabilidad ocasionales y mejorías pasajeras poco importantes.

– **Progresiva recidivante (PR).**

Es la forma más atípica, con progresión desde el comienzo, aunque a diferencia de aquellos con la forma progresiva primaria (PP), hay brotes agudos claros, con o sin recuperación completa. Los períodos entre brotes se caracterizan por una progresión continua.

Existe una gran controversia sobre la existencia real de una quinta forma de esclerosis múltiple, la **benigna (B)**, que se caracterizaría por tener tan solo una recidiva inicial y, posiblemente, solo un brote adicional y una recuperación completa entre estos episodios, pudiendo transcurrir hasta 20 años hasta que se produzca una segunda recidiva, por lo que el proceso únicamente progresa de forma limitada. Para algunos especialistas, la forma benigna sería en realidad un cuadro **recurrente-remitente (RR)** sintomáticamente muy leve y con discapacidad mínima. No obstante, estos pacientes acaban progresando en su mayoría y experimentan deterioro cognitivo. Se estima que constituyen aproximadamente el 15% de todos los casos diagnosticados de esclerosis múltiple.

La forma sintomática de la enfermedad incluye una amplia variedad de síntomas y signos, entre los que resultan más frecuentes los mentales (apatía, alteración del juicio o inatención, etc.), los de pares craneales (especialmente oculares y acústicos), los motores (incremento de los reflejos tendinosos profundos, la combinación de espasticidad y ataxia cerebelosa puede llegar a ser totalmente incapacitante; además, las lesiones hemisféricas pueden producir hemiplejía), los sensitivos (paresias, entumecimiento y embotamiento de la sensibilidad) y los autónomos (urgencia urinaria, dificultad para la micción, retención

urinaria parcial o incontinencia leve, estreñimiento, etc.).

En general, a los 5 años de la aparición de los primeros síntomas, algo más del 50% de los pacientes tiene algún tipo de afectación leve, en otro 40 % hay afectación moderada y en menos de un 10 % es grave; un 70% de los pacientes están en condiciones de trabajar habitualmente. No obstante, a los 15 años solo el 25-30% de los pacientes continúa con una afectación leve y un 50% requieren ayuda para caminar. A los 20 años, un 35% continúa en condiciones de trabajar y un 20% ha muerto como consecuencia de las complicaciones.

Más del 60% de los pacientes con esclerosis múltiple evidencia un deterioro de la movilidad, que aparece en todos los tipos de esclerosis, incluso en etapas tempranas; en este sentido, en España, un 42% de los pacientes con una antigüedad de diagnóstico de ≤ 5 años reportan dificultades en la marcha y un 53% pérdida de equilibrio. De hecho, la mayoría de los pacientes con valores ≥ 4 en la escala EDSS³ tienen problemas para caminar y dos de cada tres consideran que su vida familiar se ve significativamente afectada por sus problemas de movilidad.

La esclerosis múltiple produce globalmente una reducción media de unos 9 años sobre la duración de vida en los varones y hasta de 14 en las mujeres. La esperanza de vida es de unos 25 años tras el comienzo de la enfermedad, aunque con notables variaciones interindividuales. En este sentido, la supervivencia depende sobre todo del grado de discapacidad existen en el paciente: sólo el 7 % de los enfermos que caminan han fallecido a los 10 años, mientras que asciende al 49 % para los que apenas se mantienen en pie y al 84 % para los encamados de forma permanente.

³ Expanded Disability Status Scale; con valores de discapacidad progresiva de 0 (ausencia de discapacidad) a 10 (discapacidad absoluta).

El pronóstico depende fundamentalmente del número de ataques, siendo un signo de mal pronóstico la existencia de una elevada frecuencia de recaídas durante los primeros años de enfermedad (la frecuencia media de ataques en los primeros años es de uno anual). Igualmente, el tipo de ataques es relevante para el pronóstico, ya que los síntomas primarios de tipo motriz, ataxia o problemas bulbares se asocian con peores pronósticos, mientras que si son de tipo visual, el pronóstico es más favorable.

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. El tratamiento de elección para las recaídas agudas son los **corticosteroides**, atendiendo al carácter inflamatorio e inmunológico de la esclerosis múltiple. Reducen la intensidad y la duración de la recaída, probablemente reduciendo el edema, pero no afecta a la progresión de la discapacidad. No obstante, en la forma recidivante-remitente la tendencia es que la eficacia de los corticosteroides disminuya con el tiempo. Por otro lado, en los cuadros agudos graves resistentes a corticosteroides, se opta por un cambio de plasma en días alternos, medida que produce excelentes resultados en más del 40% de los pacientes afectados.

La **terapia modificadora de la enfermedad** se emplea únicamente en las formas recidivante-remitente y en la secundariamente progresiva, pero no en la progresiva primaria. En la forma recidivante-remitente, este tratamiento busca reducir la frecuencia e intensidad de los ataques y prevenir la acumulación de discapacidad asociada con la transición a la forma secundariamente progresiva. Para ello, se emplean **terapias inmuno-moduladoras**.

El **interferón beta 1a** es estructuralmente idéntico a la citocina

humana, tanto en la secuencia de aminoácidos como en los restos glucídicos. Reduce en un tercio la tasa de recaídas, prolongando una media de cinco meses el tiempo transcurrido hasta la primera recaída. También incrementa de forma significativa el periodo transcurrido hasta la progresión sostenida de la enfermedad. Por su parte, el **interferón beta 1b** consiste en una leve variación molecular del interferón beta humano, difiriendo en un aminoácido y además no está glucosilado. En pacientes con forma recidivante-remitente, la administración de dosis subcutáneas de 8 MU cada dos días reduce en un 34% la tasa de recaídas, pero no parece reducir de forma significativa la acumulación de discapacidad. Por su parte, en pacientes con esclerosis múltiple secundariamente progresiva el tratamiento de dos años ha demostrado un significativo incremento del tiempo hasta la progresión de la enfermedad, así como otros importantes beneficios, tales como el retardar la necesidad de utilizar silla de ruedas, reducir el consumo de corticosteroides y el número de hospitalizaciones.

El **glatirámero** es una mezcla de péptidos sintéticos formados por copolímeros de ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina, parcialmente acetilados. No se conoce su mecanismo de acción, aunque se ha sugerido que podría actuar como un péptido que mimetiza a la proteína base de la mielina, provocando un efecto inductor de los linfocitos T supresores, deficitarios en la esclerosis múltiple, e inhibiendo el efecto de los antígenos anti-mielina del sistema nervioso central, al inhibir el efecto de los linfocitos T autorreactivos. El acetato de glatirámero actúa sobre las células dendríticas, que tienen una intensa capacidad presentadora de antígenos, orquestando las respuestas Th₁ y Th₂. Es capaz de reducir en un 30% el número de recaídas, y la discapacidad resultante, en los pacientes con esclerosis múltiple de tipo remitente-recidivante. Sin embargo,

no hay evidencia de que este tratamiento tenga efectos beneficiosos sobre la duración o gravedad de la recaída. Tampoco hay datos clínicos significativos en pacientes afectados con formas progresivas de la enfermedad.

El **figingolimod** es, previa transformación en el fosfato correspondiente, un modulador del receptor 1 de la esfingosina-1-fosfato (S1P), localizado en la superficie de los linfocitos y al que se une con alta afinidad, actuando como un antagonista funcional al inducir su desacoplamiento o internalización. Este proceso hace a los linfocitos insensibles al S1P, bloqueando así la señal bioquímica que induce la salida de los linfocitos desde los órganos linfoides y, en consecuencia, provoca una redistribución linfocitaria. Como consecuencia de ésta, se reduce la infiltración de los linfocitos al sistema nervioso central, y con ello reduce el riesgo de provocar inflamación y lesiones en el tejido nervioso en los pacientes con esclerosis múltiple.

Por su parte, el **fumarato de dimetilo** es un agente antiinflamatorio, inmunomodulador y neuroprotector que activa el sistema del *factor nuclear eritroide-2 (Nrf2)*, que representa una de las principales vías intracelulares protectoras frente al daño oxidativo. Las especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS) son radicales libres y peróxidos capaces de oxidar a numerosas sustancias; se forman espontáneamente como subproductos normales del metabolismo oxidativo y ejercen papeles decisivos en la señalización bioquímica celular. Cuando se generan en exceso o no son neutralizadas adecuadamente por los sistemas antioxidantes del propio organismo, pueden provocar daños sustanciales a las estructuras celulares en lo que se conoce como estrés oxidativo. De hecho, las ROS parecen estar íntimamente implicadas en la fisiopatología de la esclerosis múltiple, actuando como promotores de la migración de los leucocitos a través del endotelio vascular, respon-

sables últimos del daño axonal y de la mielina de las vías nerviosas en la esclerosis múltiple. En este sentido, el fumarato de dimetilo ha demostrado tener un efecto protector neto sobre las neuronas y oligodendrocitos en la esclerosis múltiple. En términos clínicos, es equiparable al glatirámero.

El **natalizumab** es un anticuerpo monoclonal que inhibe selectivamente las moléculas de adhesión, uniéndose a la subunidad $\alpha 4$ de las integrinas humanas, evitando la penetración de los leucocitos al sistema nervioso central inflamado, facilitando con ello la reducción de la inflamación y de las lesiones neurológicas asociadas a la esclerosis múltiple. En este sentido, es capaz de reducir el número de recaídas en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente, así como el riesgo de progresión de la discapacidad. Sin embargo, se ha mencionado la persistencia de anticuerpos inactivadores en el 6% de los pacientes, que anulan su actividad e inducen cuadros de hipersensibilidad. Aún más importante es que su uso ha sido asociado con la aparición – aunque excepcionalmente infrecuente: 1 caso por cada 2.000 pacientes tratados – de leucoencefalopatía multifocal (LMP), una enfermedad subaguda progresiva del SNC causada por la reactivación del virus JC, predominantemente en pacientes inmunodeprimidos y que suele provocar una discapacidad grave o la muerte. La sintomatología de la LMP es muy similar a un brote de esclerosis múltiple y el riesgo de desarrollar la enfermedad parece aumentar a partir de los dos años de tratamiento.

El **alemtuzumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la glucoproteína CD52, presente en prácticamente todas las poblaciones de linfocitos B y T, lo que activa su citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento tras la unión de la superficie celular. La acción inmunomoduladora del fármaco en la esclerosis múltiple parece

centrarse en la depleción y en la repoblación posterior de linfocitos B y T, limitando el efecto de estos sobre las proteínas de la mielina de las neuronas (Cuéllar, 2015).

Entre los **tratamientos inmunosupresores**, los fármacos más utilizados son la ciclofosfamida y la azatioprina. El fundamento de su aplicación la disminución de las células en rápida proliferación, entre ellas las linfoides responsables de la destrucción de la mielina del SNC. Sin embargo, el uso de fármacos inmunosupresores en las formas progresivas más graves no ha mostrado un beneficio uniforme y tienen notables riesgos tóxicos. La ciclofosfamida puede ser beneficiosa en pacientes de menos de 40 años de edad, pero produce efectos tóxicos graves y su uso parece contar cada vez con menos partidarios. La azatioprina, por su parte, se ha utilizado mucho más que la anterior, porque sus efectos tóxicos son menos acusados y el manejo clínico es más sencillo; administrada sola o junto con corticoides orales en dosis bajas, ha demostrado una eficacia modesta en algunos aspectos clínicos como la rapidez de progresión o el número de recaídas, pero no en la discapacidad. Este leve beneficio es el principal motivo por justifica que continúe siendo un fármaco usado en pacientes con múltiples brotes o en rápida progresión. Otros fármacos inmunosupresores ensayados y con resultados más o menos decepcionantes (por su escasa eficacia o por su inaceptable toxicidad) han sido la ciclosporina, la mioxantrona, el clorambucilo, la cladribina y el metotrexato.

La **teriflunomida** es un agente inmunosupresor selectivo, que actúa fundamentalmente como un inhibidor del enzima mitocondrial *dihidroorotato deshidrogenasa* (DHODH), que cataliza un paso clave en la síntesis *de novo* de bases nucleicas pirimidínicas, esencial para la proliferación de los linfocitos B y T activados, implicados en la etiología autoinmune de la esclerosis múltiple. Ha sido autorizada para el trata-

miento de pacientes adultos con la forma remitente-recurrente. Se trata del estereoisómero Z del principal metabolito activo de la leflunomida, utilizada para el tratamiento de la artritis reumatoide y de la artritis psoriásica. Los datos clínicos muestran un nivel de eficacia modesto aunque clínicamente relevante, con diferencias con respecto al placebo similares a las observadas con otros agentes (glatirámico, interferón beta, etc.).

Desde el punto de vista de los tratamientos sintomáticos, el fármaco más relevante es la **fampri-dina**, un bloqueante de canales iónicos de potasio (K⁺) dependientes del voltaje que limita la fuga de iones potasio a través de dichos canales en los axones desmielinizados de los pacientes con esclerosis múltiple, prolongando la repolarización e intensificando el potencial de acción en las neuronas afectadas y, con ello, mejorando algunas de las funciones neurológicas perturbadas en estos pacientes, particularmente la marcha en pacientes adultos. No obstante, sus efectos clínicos son modestos y solo son observados en un tercio de la población susceptible de su uso; por otro lado, presenta un perfil toxicológico nada desdeñable, todo lo cual limita su potencial terapéutico.

ACCIÓN Y MECANISMO

El peginterferón beta-1a es un derivado de una citocina inmunomoduladora que ha sido autorizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante en adultos. El fármaco consiste la unión de interferón beta-1a, idéntico a producido de forma natural en las células humanas, con una cadena polimérica de polietilenglicol (PEG, de donde deriva el prefijo del fármaco), con el fin de incrementar su permanencia en el interior del organismo al reducir la velocidad de aclaramiento en relación con el interferón beta-1a. En este sentido, la *pegilación* del inter-

ferón beta-1a permite pasar de una posología (en administración subcutánea) de una dosis cada dos días (tres veces por semana) a una administración cada dos semanas.

No se conoce con detalle el mecanismo íntimo de la acción terapéutica del fármaco (cuya fracción activa es el interferón beta-1a. Se ha postulado que es capaz de producir la activación de determinados genes reguladores, cuyo efecto combinado se traduce en una regulación al alza de la producción de citocinas con acción antiinflamatoria, en particular las interleucinas IL-4, IL-10 e IL-27), mientras que regula a la baja a otras citocinas proinflamatorias, como IL-2, IL-12, interferón gamma y factor de necrosis tumoral (TNF α).

Como todos los interferones de tipo I, el interferón beta-1a actúa sobre un receptor presente en la superficie externa de la membrana de las células diana, compuesto por dos cadenas (IFNAR1 e IFNAR2), cuyas porciones intracelulares están asociadas a sendas tirosina cinasas de tipo Janus (JAK). Tras la unión del interferón beta-1a, las tirosina cinasas se fosforilan mutuamente y a las propias cadenas del receptor, provocando la aparición de zonas de unión a proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT, *Signal Transducers and Activators of Transcription proteins*). Estas proteínas STAT son posteriormente fosforiladas, forman pequeños polímeros (oligómeros) y migran hasta el núcleo celular, conduciendo a la expresión de determinados genes. Las proteínas expresadas por estos genes son los auténticos efectores de las acciones biológicas del interferón beta-1a en la esclerosis múltiple. El interferón beta-1a se une de forma específica a la IFNAR2, formando complejo binario antes de su unión a la IFNAR1. No existe ninguna diferencia de afinidad por la IFNAR2 entre el interferón beta-1a fisiológico y el peginterferón beta-1a, por lo que la cadena de polietilenglicol (PEG) no parece interferir significativamente con el proceso.

ASPECTOS MOLECULARES

La utilización del interferón beta en esclerosis múltiple tiene un origen empírico, ya que ocurrió después de ensayarse el interferón gamma, comprobándose que agudizaba el proceso. De hecho, el interferón beta actúa, entre otros mecanismos, inhibiendo la síntesis del interferón gamma, pero el mecanismo exacto de acción es desconocido. El **interferón beta 1a** es estructuralmente idéntico a la citocina humana, tanto en la secuencia de aminoácidos como en la cantidad y colocación de los restos glucídicos. Por su parte, el **interferón beta 1b** consiste en una leve variación molecular del interferón beta humano, difiriendo en un aminoácido y además no está glucosilado.

El **peginterferón beta 1a** es un conjugado (relación 1:1) de interferón beta-1a con una cadena polimérica lineal de metoxi(etilenglicol)-O-2-metilpropionaldehído (mPEG-O-2-metilpropionaldehído). El peso molecular del producto *pegilado* es de 44 kDa, de los que aproximadamente 23 kDa corresponden al interferón beta 1a.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del peginterferón beta-1a en la indicación estudiada han sido estudiadas en un amplio ensayo clínico de fase III (*ADVANCE; Calabresi, 2014*), multicéntrico (183 clínicas), multinacional (26 países), aleatorizado, doblemente ciego y simulado, y controlado con placebo. En este estudio se compararon durante un año (48 semanas) las dosis de 125 µg cada dos o cada cuatro semanas, por vía SC, con el correspondiente placebo. Durante el año siguiente, los pacientes inicialmente asignados a placebo fueron tratados con peginterferón beta-1a (asignados aleatoriamente a una dosis cada dos o cuatro semanas).

Recibieron el tratamiento un total de 1512 pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente confirmada, con un nivel de discapacidad no superior a 5 en la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*; Escala Ampliada del Estado de Discapacidad). Las características antropométricas y fisiopatológicas de los pacientes fueron: mediana de 36 años de edad (62% menores de 40 años), 71% mujeres, 82% de raza blanca, medianas de 66 kg de peso, 167 cm de altura y 23,7 de índice de masa corporal (IMC); mediana de 2,3 puntos EDSS, de 3,6 años desde el diagnóstico y de 2,0 brotes en los últimos tres años. La mediana del número de lesiones T2 hipertensas en imagen RMN⁴ fue de 42.

La variable principal de eficacia fue la *tasa anualizada de brotes o de recaídas*⁵ (TAR) a lo largo del primer año de tratamiento. Como variables secundarias se determinaron el porcentaje de pacientes sin recaídas durante el estudio, la acumulación sostenida de la discapacidad a un año⁶, así como variables de neuroimagen tales como el número de nuevas o agrandadas lesiones T2 hiperintensas.

Los resultados mostraron una tasa anualizada de recaídas (TAR) de 0,397 (IC_{95%} 0,328 a 0,481) con placebo, de 0,288 (IC_{95%} 0,234 a 0,355) con peginterferón beta-1a cada cuatro semanas (PegIFNβ/4) y de 0,256 (IC_{95%} 0,206 a 0,318) con peginterferón beta-1a cada dos semanas (PegIFNβ/2), lo que

supone una reducción estadísticamente significativa del 27,5% (IC_{95%} 44 a 7; p=0,0114) y 35,6% (IC_{95%} 50 a 17; p=0,0007), respectivamente. La proporción estimada de pacientes exentos de brotes o recaídas durante el año de tratamiento fue del 70,9% (placebo), 77,8% (PegIFNβ/4) y 81,3% (PegIFNβ/2), lo que supone una reducción del riesgo de recaídas del 26% (p=0,02) y 39% (p=0,0003), respectivamente.

Por su parte, la proporción de pacientes con acumulación sostenida de discapacidad durante un año fue del 10,5% (placebo), 6,8% (PegIFNβ/4) y 6,8% (PegIFNβ/2), con una reducción estadísticamente significativa del 38% (p<0,04) en con ambas pautas de PegIFNβ. Finalmente, el porcentaje de cambio en el número de nuevas o agrandadas lesiones T2 hiperintensas fue de 10,9 (placebo), 7,9 (PegIFNβ/4) y 3,6 (PegIFNβ/2), lo que implica una reducción con respecto al placebo del 28% (p=0,0008) y 67% (p=0,0001).

Durante el segundo año del estudio anterior, los pacientes inicialmente asignados a placebo fueron tratados con peginterferón beta-1a (asignados aleatoriamente a una dosis de 125 µg cada dos o cuatro semanas) y los tratados originalmente con peginterferón durante el primer año mantuvieron el régimen posológico inicial. Los resultados mostraron (*Kieseier, 2015*) que, en comparación con el primer año de tratamiento, la tasa anualizada de recaídas se redujo aún más durante el segundo año con la dosis cada dos semanas (PegIFNβ/2) (1º año: 0,256; IC_{95%} 0,206 a 0,318; 2º año: 0,178 (IC_{95%} 0,136 a 0,233), mientras que la pauta cada cuatro semanas (PegIFNβ/2) mantuvo sus resultados del primer año (1º año: 0,288; IC_{95%} 0,234 a 0,355; 2º año: 0,291 (IC_{95%} 0,231 a 0,368). En este sentido, los pacientes inicialmente asignados al tratamiento activo cada dos semanas (PegIFNβ/2), mejoraron en un 37% durante el segundo año (p<0,0001), mien-

⁴ Esta variación en las imágenes obtenidas mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) refleja el grado de desmielinización inflamatoria y el edema en las lesiones neurológicas, así como la gliosis esclerótica de las placas de esclerosis múltiple; en definitiva, es un indicador de la actividad patológica acumulada.

⁵ Se definió **recaída** como la aparición de un nuevo síntoma neurológico o empeoramiento de uno anterior, en ambos casos objetivados mediante examen neurológico.

⁶ La **acumulación sostenida de la discapacidad** supone el incremento de al menos 1 punto en la escala EDSS (1,5 si la puntuación basal era de 0) mantenido durante al menos 48 semanas.

tras que aquellos tratados inicialmente cada cuatro semanas (PegIFN β /4), mejoraron en un 17% durante el segundo año, pero de forma estadísticamente no significativa ($p=0,0906$). El riesgo de recaídas o brotes durante el segundo año se redujo con la pauta cada dos semanas (PegIFN β /2) en un 39% ($p<0,0001$) y cada cuatro (PegIFN β /4) en un 19% ($p=0,0465$); por su parte, la acumulación sostenida de discapacidad a las 24 semanas se redujo en un 41% ($p=0,0137$) con la pauta de dos semanas (PegIFN β /2), mientras que con la de cuatro semanas (PegIFN β /4) lo hizo en un 9%, aunque de forma estadísticamente no significativa ($p=0,6243$).

Desde el punto de vista de la **seguridad clínica**, el peginterferón beta-1a presenta un perfil toxicológico aceptable y coherente con el observado con el de los interferones beta convencionales utilizados en el tratamiento esclerosis múltiple. En general, los eventos adversos observados son de intensidad leve o moderada, siendo los más frecuentes el eritema en el punto de inyección y el síndromeseudogripal. En cuanto a otros eventos adversos de potencial interés, el peginterferón beta-1a no se ha asociado con ningún incremento del riesgo de alteraciones autoinmunes, depresión o ideas suicidas, infecciones o convulsiones (Hoy, 2015).

La incidencia global de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue del 53% con placebo y del 90% con ambas dosis de interferón beta-1a. Se suspendió el tratamiento por este motivo en el 1% (placebo), 5% (PegIFN β /4) y 5% (PegIFN β /2), mientras que la incidencia global de eventos adversos graves fue del 11%, 16% y 18%, respectivamente. Los eventos adversos más comunes fueron relacionados con el punto de inyección: eritema (7/56/62%), dolor (3/13/15%), prurito (1/11/13%), dolor (3/6/5%) y hematoma (0/4/3%); también se registraron síndromeseudogripal (13/47/47%), cefalea (33/41/44%),

pirexia (13/44/45%), astenia (8/14/13%), náusea (6/8/9%), vómitos (2/7/5%) y aumento de los valores de transaminasas (ALA/ASA: 3/4/6% y 2/3/4%) y de gammaglutamil transpeptidasa (GGT: 1/3/3%).

ASPECTOS INNOVADORES

El peginterferón beta-1a es un derivado de una citocina inmunomoduladora que ha sido autorizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante en adultos. El fármaco consiste la unión de interferón beta-1a, idéntico a producido de forma natural en las células humanas, con una cadena polimérica de polietilenglicol (PEG), con el fin de incrementar su permanencia en el interior del organismo al reducir la velocidad de aclaramiento en relación con el interferón beta-1a. En este sentido, la *pegilación* del interferón beta-1a permite pasar de una posología (en administración subcutánea) de una dosis cada dos días (tres veces por semana) a una administración cada dos semanas.

Los datos desprendidos del ensayo pivotal controlado con placebo durante un año y extendido a un segundo año con el tratamiento activo para todos los pacientes, muestran una eficacia clínica claramente contrastada con el placebo, utilizando variables clínicas robustas y una metodología rigurosa, si bien en algunos parámetros la posología cada cuatro semanas no consiguió demostrar ser estadísticamente superior al placebo. En términos generales, la dosis de interferón beta-1a cada dos semanas redujo en torno al 35-40% la tasa anualizada y el riesgo de recaídas o brotes, así como la discapacidad permanente acumulada. Adicionalmente, durante el segundo año de tratamiento se incrementaron ligeramente estas mejoras clínicas con la dosis cada dos semanas.

Por otro lado, el peginterferón beta-1a presenta un perfil toxicológico aceptable y coherente con el observado con el de los interferones beta convencionales utilizados en el tratamiento esclerosis múltiple, con eventos adversos de intensidad leve o moderada, siendo los más frecuentes el eritema en el punto de inyección y el síndromeseudogripal. No se ha asociado con ningún incremento del riesgo de alteraciones autoinmunes, depresión o ideas suicidas, infecciones o convulsiones.

Ante la ausencia de estudios clínicos directamente comparativos, se ha llevado a cabo un metanálisis en red (Tolley, 2015) con el fin de determinar de forma indirecta – con todas las reservas y limitaciones que ello implica – la eficacia, seguridad y tolerabilidad relativas del peginterferón beta-1a en comparación con otros agentes empleados en esclerosis múltiple. De acuerdo con los resultados de este metanálisis, la dosis quincenal de interferón beta-1a mostró una eficacia, en términos de tasa anualizada de recaídas (brotes), similar a la de otros agentes utilizados en esclerosis múltiple, incluso con una leve tendencia a la superioridad frente a algunos agentes, como el interferón beta-1a.

Sin duda, la posología del peginterferón beta-1a (una vez cada dos semanas) resulta atractiva en relación con el interferón beta-1a, su directo *rival*, aunque el alemtuzumab (ciclos anuales de cinco días por vía IV, el primero, o de tres días, los años siguientes) o el natalizumab (una sola dosis IV mensual) le superan en este aspecto; no obstante, debe recordarse que estos dos últimos requieren una administración intravenosa cuidadosamente monitorizada, frente a la sencilla y cómoda administración subcutánea (SC) del peginterferón beta-1a. Frente a este último, el interferón beta (1a o 1b) requiere dos-tres dosis SC semanales, el glatirámero una dosis SC diaria, el fingolimod y la teriflunomida una dosis oral diaria, y el fumarato de dimetilo dos dosis orales diarias.

De acuerdo con esto, el peginterferón beta-1a aparece como una alternativa clara al interferón beta-1a, aunque debe tenerse presente que la menor frecuencia de administración no se relaciona necesariamente con una menor incidencia de reacciones locales en el punto de inyección u otros eventos adversos (EMA, 2014).

Ninguno de los diversos tratamientos actualmente disponibles

para la esclerosis múltiple es plenamente satisfactorio, tanto en términos de eficacia como de seguridad clínica. En cualquier caso, no parece estar justificado optar como primera elección por el peginterferón beta-1a en pacientes que se encuentren en una fase inactiva de la enfermedad (que lleven más de un año sin presentar recaídas significativas), ni tampoco en aquellos que hayan sido

capaces de estabilizar la enfermedad – sin excesivas molestias – con alguno de los tratamientos actualmente disponibles. En este sentido, según el *Informe de Posicionamiento Terapéutico (AEMPS, 2015)*, el hecho de que se administre con menor frecuencia que los interferones beta no pegilados no debe ser la única motivación para elegir el nuevo fármaco en un paciente concreto.

VALORACIÓN

PEGINTERFERÓN BETA-1A

► PLEGRIDY® (Biogen Idec)

Grupo Terapéutico (ATC): L03AB. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Inmunoestimulantes: interferones.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante en adultos

VALORACIÓN GLOBAL: **INNOVACIÓN MODERADA.** Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



Novedad físico-química: Mejora las características farmacocinéticas, con incidencia en las condiciones de uso.



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Interferón Beta-1a	Rebif	Merck	1998
	Avonex	Biogen Idec	2011
Interferón Beta-1b	Betaferon	Bayer	2000
Peginterferón Beta-1a	Plegridy	Biogen Idec	2015

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de peginterferón beta-1a (Plegridy). 30 de julio de 2015. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes-Publicos/docs/IPT-peginterferon-Plegridy.pdf>
- **Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al; ADVANCE Study Investigators.** Pegylated interferon β-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014; 13(7): 657-65. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Cuéllar Rodríguez S.** Alemtuzumab (Lemtrada®) en esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med* 2015; 39(381): 194-201.
- **European Medicines Agency (EMA).** Plegridy®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/325652/2014*; EMEA/H/C/002827. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002827/WC500170303.pdf
- **Hoy SM.** Peginterferon beta-1a: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2015; 29(2): 171-9. doi: 10.1007/s40263-015-0227-1.
- **Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko AA, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, et al.** Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler.* 2015; 21(8): 1025-35. doi: 10.1177/1352458514557986.
- **Tolley K, Hutchinson M, You X, Wang P, Sperling B, Taneja A, Siddiqui MK, Kinter E.** A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0127960. doi: 10.1371/journal.pone.0127960.