

Serie

# Tratamiento de la Esclerosis Múltiple

## **Eficacia y Seguridad de la Teriflunomida en la Esclerosis Múltiple en Forma de Recaídas y Remisiones**

CNS Drugs  
30(1):41-51, Ene 2016

Comentario crítico  
Dra. Adriana Carra



# Eficacia y Seguridad de la Teriflunomida en la Esclerosis Múltiple en Forma de Recaídas y Remisiones

En esta reseña se analizaron los datos de eficacia y seguridad de la teriflunomida, en dosis de 14 mg una vez por día, para la esclerosis múltiple en forma de recaídas y remisiones, con información dirigida especialmente a la práctica clínica.

## Introducción

La teriflunomida es un fármaco por vía oral que puede administrarse una vez por día para el tratamiento de los adultos con esclerosis múltiple (EM) en forma de recaídas y remisiones. Se aprobó en la Unión Europea en agosto de 2013 y es la segunda terapia modificadora de la enfermedad pasible de administración por vía oral luego del fingolimod, agente aprobado en marzo de 2011 para los casos con falta de respuesta a otros fármacos o rápidamente evolutivos. La dosis aprobada de teriflunomida en la Unión Europea y otros países es de 14 mg. La teriflunomida es el metabolito activo de la leflunomida, un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoidea. El mecanismo de acción de la teriflunomida afecta a los linfocitos en rápida división, ya que inhibe selectivamente y reversiblemente una enzima mitocondrial clave, la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) requerida para la síntesis de pirimidina, con la consiguiente disminución en la proliferación de las células B y T activadas que participan del proceso inflamatorio. En esta reseña se analizaron los datos de eficacia y seguridad de la teriflunomida, en dosis de 14 mg una vez por día, para la EM en forma de recaídas y remisiones, con información dirigida especialmente a la práctica clínica.

## Datos de eficacia provenientes de los ensayos clínicos

La eficacia de la teriflunomida se demostró en 3 estudios controlados con placebo, de fase III, y en otro con un comparador activo también de fase III. En 2 de las investigaciones de fase III (TEMSO y TOWER) en pacientes con recaídas de la EM, la droga, en una dosis de 14 mg/día, redujo significativamente la tasa anualizada de recaídas en un 31.5% y en un 36%, respectivamente. En el ensayo TEMSO, el agente también redujo el volumen total de la lesión determinado por resonancia magnética (RM) en un 67%, en comparación con placebo a la semana 108, así como la media del número de lesiones con refuerzo por gadolinio en T1 y el número de lesiones activas únicas en un 69%. En un análisis *post hoc* de ese estudio de un subgrupo de pacientes con gran actividad de la enfermedad, el fármaco redujo la tasa anualizada de recaídas y el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad con respecto al placebo. En el estudio TOWER también se redujo significativamente la progresión sostenida de la discapacidad confirmada por 3 meses en un 32% (Tabla 1). En el tercer ensayo, TOPIC, la droga, en una dosis de 14 mg, redujo significativamente el riesgo de una segunda recaída en un 43%, en comparación con placebo, así como el riesgo de recaídas o una nueva lesión en la RM en un 35%; de esta forma, también se demostró una mejoría significativa en las lesiones observadas en la RM. Por último, el ensayo TENERE

comparó la eficacia de la teriflunomida contra el interferón beta subcutáneo, sin diferencias entre ambos tratamientos durante 48 semanas en términos de eficacia, aunque los pacientes tratados con teriflunomida manifestaron mayor satisfacción con el tratamiento.

## Seguridad y tolerabilidad

El análisis de seguridad comprendió a 2047 pacientes tratados con teriflunomida a partir de 4 ensayos controlados con placebo: NCT00475865 de fase II, TEMSO, TOWER y TOPIC. Los efectos adversos documentados en un 10% o más de los pacientes tratados con la droga fueron diarrea, náuseas, alopecia y aumento en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT); los 3 primeros fueron leves a moderados y transitorios. El aumento en los niveles de ALT se observó principalmente durante los primeros 6 meses de terapia y en la mayoría de los casos los incrementos revirtieron luego de la interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos se detectaron reducciones leves (menos del 15%) en el recuento de glóbulos blancos, principalmente en los neutrófilos y linfocitos, especialmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento, sin progresión con la continuación del tratamiento. No se observó un incremento en la incidencia de infecciones graves con teriflunomida (2.7%), en comparación con placebo (2.2%), con infecciones oportunistas graves en menos del 0.2% de los pacientes. Tampoco hubo un aumento en el riesgo de neoplasias con el fármaco. La neuropatía periférica fue más frecuente en los pacientes tratados con teriflunomida (1.4%), en comparación con placebo (0.4%). Se detectaron valores de presión arterial sistólica > 140 o 160 mm Hg y diastólica > 90 mm Hg con más frecuencia en el grupo de personas tratadas con el fármaco en estudio, con respecto a placebo.

## Consideraciones prácticas para los médicos al indicar teriflunomida

Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida se recomienda la realización de un hepatograma y hemograma, la monitorización de la presión arterial, la pesquisa de infección latente por tuberculosis, la exclusión de embarazo y esperar la resolución de cualquier infección activa y grave. Este agente está contraindicado en las embarazadas o en las mujeres en edad fértil que no utilizan anticoncepción adecuada, así como en las que amamantan.

Durante la terapia con teriflunomida se recomienda la determinación de las enzimas hepáticas cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento y, posteriormente, cada 8 semanas o ante la aparición de signos y síntomas. Si se produce un incremento en las enzimas hepáticas en 2 a 3 veces por encima del límite superior de lo normal, se recomienda el



**Tabla 1:** Recomendaciones antes de comenzar el tratamiento con teriflunomida y durante la terapia.

| Antes de comenzar el tratamiento con teriflunomida   | Durante el tratamiento con teriflunomida   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Medición de las enzimas hepáticas</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluar las enzimas hepáticas cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Luego, controlar cada 8 semanas o según los signos y síntomas (por ejemplo, náuseas inexplicadas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y orina oscura)</li> </ul> </li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Excluir el embarazo y confirmar el uso de anticoncepción confiable</li> </ul>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Pesquisar la infección tuberculosa latente                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso de pruebas para tuberculosis positivas, realizar tratamiento según la práctica médica estándar antes de la terapia</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Si los niveles de ALT/SGPT se encuentran 2 a 3 veces por encima del límite normal, realizar controles semanales</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Controlar la presión arterial basal</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Controlar la presión arterial periódicamente</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Obtener un hemograma completo reciente que comprenda los glóbulos blancos diferenciales y las plaquetas</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>No usar vacunas de virus vivos atenuados</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Esperar hasta la resolución de cualquier infección activa, grave</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmar la utilización de anticoncepción confiable</li> </ul>   |

ALT: alanina aminotransferasa, SGPT: transaminasa glutámica pirúvica sérica.

control semanal, mientras que si el aumento es superior a 3 veces se aconseja la interrupción de la terapia, así como ante la presunción de lesión hepática. Se debe controlar la presión arterial periódicamente. Se indica no utilizar vacunas con virus vivos atenuados. Se aconseja la utilización de anticonceptivos durante el tratamiento con teriflunomida y después de éste, hasta que sus concentraciones plasmáticas sean inferiores a 0.02 mg/l.

### Contraindicaciones

La teriflunomida está contraindicada en embarazadas o en mujeres en edad fértil que no utilizan anticonceptivos, debido a los casos de teratogenicidad y embriofetalidad en ratas y conejos. En los estudios *in vitro*, la teriflunomida no produjo alteraciones cromosómicas. La administración de teriflunomida en las ratas disminuyó el recuento espermático, pero no afectó la fertilidad y no hubo casos de malformaciones externas en la descendencia de ratas macho que recibieron el fármaco. En pacientes con artritis reumatoidea, la teriflunomida no produjo defectos congénitos o abortos espontáneos.

Otras contraindicaciones comprenden los pacientes con insuficiencia hepática grave; aquellos con infecciones activas y graves hasta su resolución; los sujetos con alteraciones significativas en la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas; aquellos con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis o hipoproteïnemia grave, y en pacientes con hipersensibilidad grave a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

### Farmacocinética de la teriflunomida

El metabolismo de la teriflunomida genera teriflunomida y otros metabolitos. En cambio, la teriflunomida se metaboliza moderadamente y es el único componente detectado en el plasma. La principal vía de biotransformación de la teriflunomida es la hidrólisis, mientras que la oxidación constituye una forma menos importante. No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes

con insuficiencia renal leve, moderada o grave no sometidos a diálisis o en aquellos con insuficiencia hepática leve a moderada. La concentración en estado de equilibrio de la teriflunomida se alcanza en aproximadamente 100 días y la vida media en las personas con EM es de aproximadamente 19 días después de dosis repetidas de 14 mg. La unión a proteínas plasmáticas es extensa, superior al 99%, y se distribuye principalmente en el plasma y, por ello, la hipoproteïnemia grave es una contraindicación. Los alimentos no producen una alteración clínicamente significativa en la farmacocinética de la teriflunomida. El fármaco se elimina lentamente del plasma y toma un promedio de 8 meses que las concentraciones plasmáticas se reduzcan a menos de 0.02 mg/l. No obstante, las variaciones individuales pueden llevar a que persista por hasta 2 años. La teriflunomida sufre circulación enterohepática.

La eliminación acelerada de teriflunomida mediante colestiramina (8 g 3 veces por día por 11 días) o carbón activado (50 g cada 12 horas por 11 días) está indicada en diversas situaciones como la confirmación del embarazo, las reacciones cutáneas o mucosas (como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica), las infecciones graves, los trastornos hematológicos o las reacciones hematológicas graves, la neuropatía periférica, el deseo de embarazo o la sobredosis o toxicidad clínicamente significativas. Estos regímenes permiten el descenso de las concentraciones de teriflunomida en más de un 98%; asimismo, la eliminación es más rápida con colestiramina que con el carbón activado. En las mujeres que reciben anticonceptivos orales mientras están sometidas a la eliminación acelerada, se aconseja la utilización de métodos alternativos debido a que tanto la colestiramina como el carbón activado influyen negativamente sobre la absorción de los estrógenos y la progesterona.

### Interacciones medicamentosas

La teriflunomida no se metaboliza directamente por la vía del sistema enzimático citocromo P450 (CYP) o las enzimas flavi-

na monoxidasas, lo cual limita el potencial para las interacciones medicamentosas y la diferencia de la leflunomida. Los polimorfismos en el CYP 2C19 en pacientes con artritis reumatoidea se asociaron con diferencias en el metabolismo de la leflunomida, y los metabolizadores lentos con frecuencia debieron interrumpir el tratamiento debido a los efectos adversos. La coadministración de teriflunomida con inductores potentes del CYP puede disminuir la exposición a la droga y deben utilizarse con precaución.

No se requiere un período de espera cuando se comienza el tratamiento con teriflunomida luego del interferón beta o el acetato de glatiramer. Es necesario tener precaución cuando se cambia de natalizumab a teriflunomida debido a la actividad biológica relativamente prolongada del primero y la exposición concomitante puede producirse durante 2 a 3 meses luego de su interrupción. Debido a la vida media del fingolimod, se necesita un intervalo de 6 semanas para su depuración de la circulación y de 1 a 2 meses para que los linfocitos retomen su rango normal, por lo que la administración de teriflunomida dentro de esos intervalos puede llevar a un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario.

## Conclusiones

La teriflunomida es el segundo tratamiento por vía oral, administrado una vez por día, aprobado por la Unión Europea para el tratamiento de la EM en forma de recaídas y remisiones. Su mecanismo de acción está dirigido principalmente a las células T y B activadas. El fármaco demostró eficacia en la reducción del riesgo de progresión de la discapacidad y en la tasa de recaídas anualizada según datos de 2 ensayos independientes de fase III (TEMSO, TOWER). También, se detectaron mejorías en los parámetros de actividad de la enfermedad evaluados en la RM (estudio TEMSO). El tratamiento con teriflunomida redujo significativamente el riesgo de recaídas en los pacientes con un primer episodio clínico presuntivo de EM (ensayo TOPIC). La tolerabilidad fue buena y los efectos adversos encontrados en un 10% o más de los pacientes tratados con teriflunomida fueron diarrea, náuseas, aumento en los niveles de ALT y alopecia. Es importante la realización de diversas evaluaciones antes de iniciar el tratamiento y durante su curso para detectar potenciales efectos adversos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.sicisalud.com



Comentario crítico

# Teriflunomida: Eficacia y Seguridad en el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple

## Dra. Adriana Carrá

Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Británico;  
Fundación Favalaro; Instituto de Neurología Cognitiva (INECO);  
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

En 2013, la *European Medicines Agency* aprobó el uso de teriflunomida en dosis de 14 mg para el tratamiento de la esclerosis múltiple en forma clínica de brotes y remisiones (EMBR) y, a partir de 2015, la misma agencia aprobó su empleo para el síndrome desmielinizante aislado (SDA). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), requerida para la síntesis de pirimidina; por lo tanto, provoca la disminución en la proliferación de las células B y T activadas que participan del proceso inflamatorio de la enfermedad.

Cuando evaluamos el espacio terapéutico que puede tener un fármaco entre las diferentes opciones, nos remitimos a los datos de eficacia y seguridad. En cuanto a la eficacia, si el objetivo terapéutico es que el paciente esté libre de actividad de la enfermedad, el impacto sobre el índice de recaídas, el entretardamiento de la progresión y la no formación de lesiones nuevas o activas en la resonancia magnética nuclear (RMN) es de valor.

La eficacia ha sido largamente demostrada desde los estudios TEMSO-TOWER y TOPIC, con un seguimiento a largo plazo, en los que los hallazgos sobre los aspectos clínicos (recaídas, progresión) y la RMN se mantienen estables y permanentes en el seguimiento. Además, un estudio comparativo (TENERE) con interferón beta1, administrado por vía subcutánea en altas

dosis, demostró que ambos fármacos son eficaces y que los pacientes tratados con teriflunomida mostraron mayor satisfacción durante el tratamiento.

El perfil de seguridad de la teriflunomida es adecuado y la droga es bien tolerada, pero también deben señalarse las contraindicaciones.

Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida se recomienda realizar hepatograma, hemograma, monitorización de la presión arterial y pesquisa de infección latente por tuberculosis. Durante el tratamiento se sugiere la determinación de las enzimas hepáticas cada 2 semanas durante los 6 primeros meses de tratamiento y, luego, cada 8 semanas o ante la aparición de signos y síntomas. Se debe controlar la presión arterial periódicamente y advertir al paciente sobre el adelgazamiento capilar durante los primeros meses. Todos estos efectos remiten en la mayor parte de los casos, sin secuelas entre los 3 y 6 meses de tratamiento.

Entre sus contraindicaciones está el uso en mujeres en edad fértil que no utilizan anticoncepción controlada o aquellas en período de lactancia. Al momento de la decisión terapéutica debe considerarse si la paciente está frente a la posibilidad de embarazo o su planificación durante el tratamiento, ya que las mujeres que acepten la administración de teriflunomida y se hallen en edad fértil deben recibir tratamiento anticonceptivo controlado. En caso de que surja embarazo o la planificación durante el tratamiento, se indica eliminación rápida con colestiramina o carbón activado, hasta que sus concentraciones plasmáticas sean inferiores a 0.02 mg/l.

Con los resultados publicados hasta el momento, puede concluirse que la teriflunomida es un fármaco considerado de primera línea en la EMBR y el SDA, con un buen perfil de seguridad y tolerabilidad a largo plazo.