



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Natalizumab para la esclerosis múltiple recurrente remitente (Revisión)

Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, Galea I

Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, Galea I.
Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis
(Natalizumab para la esclerosis múltiple recurrente remitente).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD007621.
DOI: [10.1002/14651858.CD007621.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007621.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Natalizumab para la esclerosis múltiple recurrente remitente

Eugenio Pucci¹, Giorgio Giuliani¹, Alessandra Solari², Silvana Simi³, Silvia Minozzi⁴, Carlo Di Pietrantonj⁵, Ian Galea⁶

¹U.O. Neurologia - Ospedale di Macerata, ASUR Marche - Zona Territoriale 9, Macerata, Italy. ²Neuroepidemiology Unit, Fondazione I.R.C.C.S. - Neurological Institute Carlo Besta, Milan, Italy. ³Past Senior Researcher of Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italy.

⁴Department of Epidemiology, ASL RM/E, Rome, Italy. ⁵Servizio Regionale di Riferimento per l'Epidemiologia, SSEpi-SeREMI - Cochrane Vaccines Field, Azienda Sanitaria Locale ASL AL, Alessandria, Italy. ⁶Division of Clinical Neurosciences, School of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

Dirección de contacto: Eugenio Pucci, U.O. Neurologia - Ospedale di Macerata, ASUR Marche - Zona Territoriale 9, Via Santa Lucia, 3, Macerata, 62100, Italy. eugenio_pucci@yahoo.it.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Raras del Sistema Nervioso Central.

Estado y fecha de publicación: Nueva, publicada en el número 10, 2011.

Referencia: Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, Galea I. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis (Natalizumab para la esclerosis múltiple recurrente remitente). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD007621. DOI: [10.1002/14651858.CD007621.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007621.pub2).

Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

El natalizumab (NTZ) (Tysabri[®]) es un anticuerpo monoclonal que inhibe la migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica, reduciendo así la inflamación en el sistema nervioso central, y ha sido aprobado a nivel mundial para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR).

Objetivos

Determinar la eficacia, tolerabilidad y seguridad del NTZ en el tratamiento de pacientes con EMRR.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple (Cochrane Multiple Sclerosis Group), en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials), (CENTRAL, The Cochrane Library, 2010, número 1), MEDLINE (PubMed) y en EMBASE, todos hasta el 19 febrero 2010, y en bibliografías de artículos. Se realizó una búsqueda manual. Se estableció contacto con autores de ensayos y compañías farmacéuticas. Además, se revisaron los sitios web de la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Evaluation Agency (EMA) y el National Institute for health and Clinical Excellence (NICE).

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios, doble ciego, que analizan más de una única infusión de NTZ (dosificación: infusión intravenosa de > 3 mg/kg cada cuatro semanas), también incluido su uso como tratamiento complementario, versus placebo u otros fármacos, en pacientes con EMRR. No hubo restricciones en base a la duración del tratamiento o del seguimiento.

Obtención y análisis de los datos

Tres revisores seleccionaron de forma independiente los artículos que cumplían los criterios de inclusión. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión. Dos revisores extrajeron de forma independiente los datos y evaluaron la calidad metodológica de cada ensayo. Se estableció contacto con los autores principales y Biogen Idec, a través de Biogen-Dompé Italia, para obtener los datos faltantes.

Resultados principales

Tres estudios cumplieron los criterios de inclusión. Estos estudios fueron un ensayo controlado con placebo (942 pacientes) y dos ensayos de NTZ como tratamiento complementario, controlados con placebo, uno de ellos más acetato de glatiramer (110 pacientes) y el segundo más interferón beta-1a (1171 pacientes).

Esta revisión evaluó la eficacia, tolerabilidad y seguridad del NTZ en pacientes con EMRR. Los datos fueron concluyentes en lo que se refiere a la eficacia y la tolerabilidad, pero no a la seguridad. En cuanto a la eficacia, los resultados mostraron pruebas estadísticamente significativas a favor del NTZ en todos los resultados principales y en los secundarios donde los datos estaban disponibles. El NTZ redujo el riesgo de experimentar al menos una nueva exacerbación a los dos años en alrededor del 40% y de experimentar progresión a los dos años en alrededor del 25%, en comparación con un grupo control. Los parámetros de IRM revelaron pruebas estadísticas a favor de los participantes que recibían NTZ. Después del tratamiento con NTZ, se reportaron con mayor frecuencia reacciones a la infusión, ansiedad, congestión sinusal, tumefacción de miembros inferiores, rigidez, vaginitis y trastornos menstruales como eventos adversos (EA). En esta revisión se halló que el NTZ fue bien tolerado durante un período de seguimiento de dos años: el número de pacientes que experimentó al menos un EA (incluidos los EA graves y serios) durante este período no difirió entre los pacientes tratados con NTZ y los controles. Se han planteado inquietudes de seguridad acerca de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP). En los ensayos incluidos en esta revisión, se encontraron dos casos de LEMP: uno en un paciente que había recibido 29 dosis de NTZ y un segundo caso mortal de LEMP en otro paciente después de 37 dosis de NTZ. El protocolo de la presente revisión fue insuficiente para evaluar el riesgo de LEMP, así como otros eventos adversos poco frecuentes y a largo plazo, como los casos de cáncer y otras infecciones oportunistas, que son temas muy importantes al considerar el cociente riesgos/beneficios del NTZ.

Conclusiones de los autores

Aunque uno de los ensayos no contribuyó a los resultados de eficacia debido a su duración, se encontraron pruebas consistentes a favor de una reducción de las recurrencias y la discapacidad a los dos años en los pacientes con EMRR tratados con NTZ. La droga fue bien tolerada. En la actualidad, existen significativas inquietudes acerca de la seguridad a causa de los informes de un número creciente de casos de LEMP en los pacientes tratados con NTZ. Esta revisión no pudo proporcionar una evaluación sistemática actualizada del riesgo debido a que la duración máxima de los ensayos incluidos fue de dos años. Es necesaria una revisión sistemática independiente del perfil de seguridad del NTZ. El NTZ debe ser utilizado sólo por neurólogos capacitados en centros de EM con programas de supervisión.

Todos los datos de esta revisión provienen de ensayos financiados por la industria farmacéutica. De acuerdo con la política de la Colaboración Cochrane, este hecho puede considerarse una posible fuente de sesgo.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Uso del anticuerpo monoclonal natalizumab (NTZ) en los pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR)

Actualmente se piensa que la inflamación es crucial en la EM y que lleva a una interrupción en la capacidad de los nervios de conducir los impulsos. El NTZ es el primero de una nueva generación de tratamientos antiinflamatorios para la EM, que se administra por vía intravenosa cada cuatro semanas. Se prescribe habitualmente cuando otros fármacos han fallado o cuando la enfermedad empeora con rapidez.

Los autores de esta revisión evaluaron la eficacia, tolerabilidad y seguridad del NTZ en pacientes con EMRR. Entre la bibliografía pertinente, tres estudios cumplieron los criterios de inclusión de calidad metodológica e incluyeron un total de 2223 participantes. Los resultados indican que el tratamiento con NTZ redujo el número de pacientes que presentaron recurrencia y el número de pacientes que presentaron progresión a los dos años. También los estudios de resonancia magnética dieron pruebas de un efecto beneficioso del NTZ sobre la actividad de la enfermedad.

Aunque la información sobre los eventos adversos (EA) fue limitada (el seguimiento de la mayoría de los participantes fue de sólo dos años), se encontró que las reacciones a la infusión, la ansiedad, la congestión sinusal, la tumefacción de los miembros inferiores, la rigidez, la inflamación vaginal y los trastornos menstruales fueron más frecuentes después del tratamiento con NTZ. Sin embargo, el número de pacientes que experimentaron al menos un EA (incluidos los EA serios o graves) no difirió entre los grupos de NTZ y control. Por el contrario, se han planteado considerables preocupaciones de seguridad relativas a la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP), una enfermedad viral poco frecuente y a menudo mortal caracterizada por el daño a la sustancia blanca del cerebro. En los estudios incluidos en esta revisión, se informó la presencia de LEMP en dos pacientes tratados con NTZ por más de dos años. Sin embargo, el protocolo de la presente revisión fue insuficiente para evaluar el riesgo de LEMP, así como otros potenciales EA pocos frecuentes y a largo plazo (p.ej. cáncer y otras infecciones) que son temas importantes al considerar el cociente riesgos/beneficios del NTZ. Es necesaria una revisión sistemática independiente del perfil de seguridad del NTZ. El NTZ debe ser utilizado sólo por neurólogos capacitados en centros de EM con programas de supervisión.

Todos los datos de esta revisión provienen de ensayos financiados por la industria farmacéutica. De acuerdo con la política de la Colaboración Cochrane, este hecho puede considerarse una posible fuente de sesgo.