

Patologías neuromusculares

avances farmacoterapéuticos recientes

Carlos Fernández Moriano

Resumen

Fernández Moriano C. Patologías neuromusculares: avances farmacoterapéuticos recientes. Panorama Actual Med. 2020; 44(438): 1.186-1.213

Las enfermedades neuromusculares constituyen un conjunto heterogéneo de más de 150 patologías neurológicas que presentan mayoritariamente una naturaleza crónica y progresiva y un origen genético. En líneas generales, se caracterizan porque su principal manifestación es la pérdida de fuerza muscular, que suele acompañarse de espasmos y contracciones, dolores, alteración de la sensibilidad, dificultad de movimientos, fatiga y atrofia muscular por pérdida de la masa muscular; en las fases más avanzadas se pueden acompañar de alteraciones importantes de la funcionalidad cardíaca y respiratoria, que conducen en algunos casos a la muerte prematura. Si bien la práctica totalidad se consideran enfermedades raras, generan una importante discapacidad, pérdida de autonomía personal y de la calidad de vida, con un alto impacto psicosocial y económico. En España, cerca de 60.000 pacientes, en su mayoría niños, conviven con una enfermedad neuromuscular, siendo la distrofia muscular de Duchenne y la atrofia muscular espinal las que tienen una mayor prevalencia.

Desde el punto de vista de su tratamiento, hasta hace muy pocos años el abordaje de las enfermedades neuromusculares ha sido eminentemente sintomático y multidisciplinar (sigue siendo la única opción disponible en la mayoría de ellas), atendiendo a las limitaciones y complicaciones que

presenta cada paciente, e incluye: ventilación mecánica, prevención y tratamiento de infecciones respiratorias, técnicas de alimentación y dietas enriquecidas calóricamente, control de las complicaciones cardíacas. La fisioterapia y el ejercicio adaptado junto con órtesis y otras ayudas técnicas también contribuyen a mantener la funcionalidad del paciente, siendo el apoyo psicológico y la logopedia esenciales para ayudar en su integración en la vida diaria y la sociedad. No obstante, la identificación de los mecanismos moleculares ha abierto nuevas vías de investigación materializadas en novedosas opciones farmacológicas para el tratamiento de algunas de estas enfermedades, en ciertos casos terapias avanzadas. Destacan los progresos terapéuticos recientemente introducidos en el abordaje de atrofia muscular espinal, pero también de la distrofia muscular de Duchenne o la miastenia gravis.

El presente artículo revisa ampliamente estos últimos avances en el tratamiento farmacológico de las enfermedades neuromusculares, haciendo mención a sus principales características y aspectos clínicos. Se centra el foco, finalmente, en las posibilidades asistenciales que los profesionales farmacéuticos pueden ejercer para con los pacientes con enfermedad neuromuscular, especialmente en términos de educación sanitaria y optimización de la farmacoterapia.

INTRODUCCIÓN: ENFOQUE Y ETIOPATOGENIA

Las **enfermedades neuromusculares** (en adelante, ENM) constituyen un conjunto heterogéneo de más de 150 patologías neurológicas que presentan mayoritariamente una **naturaleza**

crónica y progresiva y un **origen genético**, y se caracterizan porque su principal manifestación es la **pérdida de fuerza muscular**. En líneas generales, la debilidad que producen se acompaña de espasmos y contracciones, miotonías, calambres, dolores y alteraciones de la sensibilidad, dificultades en los movimientos, fatigabilidad y cansancio, y atrofia muscular por

pérdida de la masa muscular; algunas de las ENM incluso afectan a otros órganos, pudiendo producir alteraciones importantes de la funcionalidad cardíaca y respiratoria. Así pues, generan una importante discapacidad, pérdida de autonomía personal y de la calidad de vida, y cargas psicosociales.

Su aparición puede producirse en cualquier momento de la vida de la persona afectada, si bien más de la mitad de estas ENM aparecen en la infancia, conduciendo en muchos casos a la muerte a edades tempranas. En cifras globales, a pesar de que la práctica totalidad de ENM son consideradas “enfermedades raras”, se estima que en España existen unos 60.000 pacientes con patologías neuromusculares, por lo que su impacto socio-sanitario y económico es bastante notable.

Dado que todavía **no se dispone de tratamientos eficaces para la mayoría de ellas** –por no conocerse suficientemente la etiología (muy diversa en función de la ENM en cuestión)–, ni tampoco de opciones curativas, los objetivos de los tratamientos usados se dirigen a minimizar los signos y síntomas para mejorar la calidad de vida de los afectados, persiguiendo que la deambulación autónoma y otras funciones que involucran a los músculos voluntarios se mantengan durante el mayor tiempo posible.

Para comprender la fisiopatología de las ENM se debe hacer un breve recordatorio de la estructura de la unidad motora y del funcionamiento normal de la contractilidad muscular, que se ven afectadas en todas estas patologías y representan el hecho determinante de todas las manifestaciones. Y es que, en sentido estricto, el término ENM designa **alteraciones de la unidad motora primarias o secundarias, aisladas o asociadas**. La mayoría de las patologías primarias de la unidad motora son de origen genético, aunque algunas son de origen autoinmune. El presente informe se centrará en las ENM primarias y en las ENM adquiridas autoinmunes de mayor relevancia desde el punto de vista de la farmacoterapia, excluyendo de su enfoque los trastornos musculares secundarios de origen tóxico, endocrino, medicamentoso, consecuencia de una enfermedad de depósito, etc., o aquellos debidos a afectaciones sintomáticas del sistema nervioso central (SNC), aunque frecuentemente las fronteras entre unas y otros son imprecisas (ASEM, 2015).

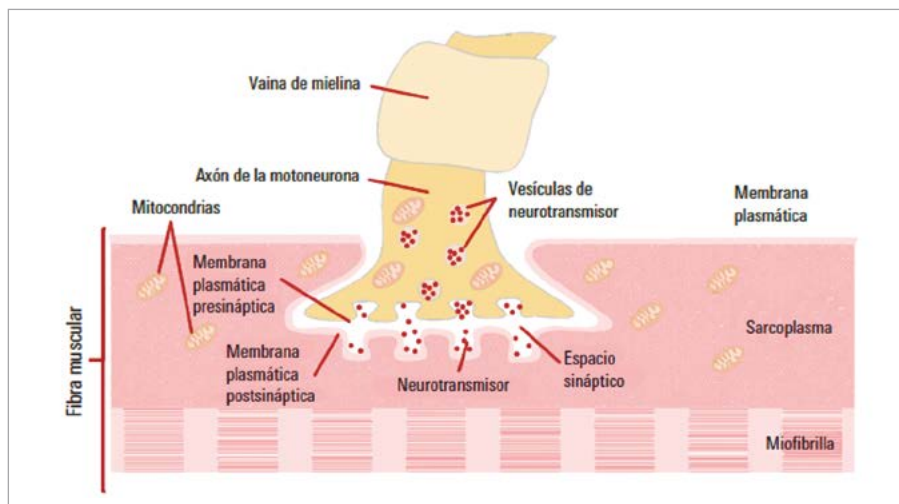


Figura 1. Esquema de la sinapsis neuromuscular.

LA UNIDAD MOTORA Y LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

Las fibras de los músculos estriados esqueléticos se contraen y relajan en forma rápida bajo control del SNC: la contracción muscular se produce como respuesta a un estímulo nervioso proveniente de neuronas descendentes motoras (motoneuronas). Fibras y neuronas interactúan en la denominada **sinapsis neuromuscular** (Figura 1), que presenta características similares a las sinapsis neuronales: está formada por el terminal axónico de una neurona motora presináptica, una hendidura o espacio sináptico y un elemento postsináptico representado por la placa motora de la fibra muscular, el cual presenta a este nivel múltiples invaginaciones en el sarcolema en las que se ubican receptores colinérgicos nicotínicos.

La motoneurona –incluyendo el núcleo celular situado en el asta anterior de la médula espinal y su prolongación (axón) que avanza hasta el nervio periférico– y el conjunto de todas las fibras musculares a las que inerva y estimula constituyen una **unidad motora**, que es la unidad elemental de contracción de un músculo. El número de fibras musculares en una unidad motora varía en función de la importancia del músculo, desde 3 a 6 fibras musculares por unidad motora en los músculos oculomotores y hasta varios miles de

fibras en los músculos esqueléticos de las extremidades; a nivel del bíceps braquial (en el brazo), por ejemplo, una motoneurona inerva y activa de forma simultánea en torno a un centenar de fibras musculares.

Grosso modo, cuando llega un potencial de acción, en el axón neuronal se produce la apertura de canales de Ca^{2+} de tipo L voltaje dependientes aumentando la concentración de Ca^{2+} intracelular, que facilita la liberación de acetilcolina por exocitosis. Ésta difunde rápidamente a través de la hendidura sináptica de la placa neuromotriz, rica en mucopolisacáridos y que incluye la acetilcolinesterasa. Buena parte de la acetilcolina (aproximadamente el 60%) será degradada por dicha enzima y el resto se unirá a los receptores nicotínicos presentes en la fibra muscular, donde provoca un cambio conformacional que permite el flujo de iones Na^+ y K^+ a favor de sus correspondientes gradientes electroquímicos. La unión de la acetilcolina a sus receptores es fácilmente reversible y la acetilcolina disociada será también degradada por la acetilcolinesterasa. Si se activa un número suficiente de receptores, se produce un aumento de la concentración de Na^+ intracelular que provoca la despolarización local de la placa motora.

La corriente se transmite a las zonas adyacentes de membrana, provocando la despolarización de la misma (potencial de placa motora), que se transfiere

a regiones vecinas y, en condiciones normales, se alcanza el umbral que da lugar a un potencial de acción muscular. Una vez alcanzado un umbral de despolarización, la apertura de canales de Ca^{2+} incrementa el Ca^{2+} intracelular que activa a los miofilamentos de actina y miosina, dando lugar a la unión de ambas y acortando el sarcómero, con la consecuente **contracción muscular**. Todo este proceso se realiza con demanda de ATP como fuente de energía.

La troponina C, asociada a la actina, posee 4 lugares de unión con el Ca^{2+} , dos de alta afinidad que fijan Ca^{2+} y Mg^{2+} , y dos de baja afinidad que fijan exclusivamente Ca^{2+} . La activación de la troponina C modifica la posición del complejo de la troponina y de la tropomiosina y deja libre el lugar de la actina al que se une la miosina, formando el complejo actomiosina mediante los puentes cruzados. El papel de conmutador del Ca^{2+} en este mecanismo se debe a la extraordinaria rapidez con que puede variar la concentración de Ca^{2+} a nivel de los miofilamentos. En el músculo relajado la concentración es muy baja, pero en el momento de la activación puede incrementarse hasta 1.000 veces, lo que permite que se forme el máximo número de puentes cruzados.

En última instancia, la contracción muscular se produce por deslizamiento de los filamentos finos (actina) sobre los gruesos (miosina), como consecuencia de la unión entre las cabezas de miosina con puntos activos o complementarios de la molécula de actina. La formación de puentes cruzados entre la actina y la miosina, que se activan y desactivan cíclicamente, da lugar a una disminución de longitud del sarcómero y, en definitiva, conduce al acortamiento del músculo durante la contracción.

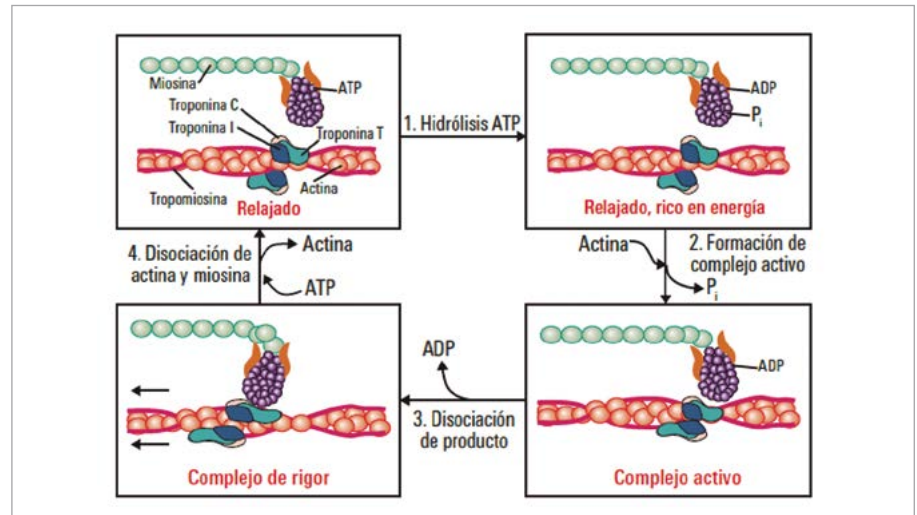
A nivel bioquímico, cuando el músculo está en reposo, la cabeza de la miosina se encuentra unida a $\text{ADP} + \text{P}_i$ (fosfato inorgánico= PO_4^{3-}). La contracción se inicia con la formación de un complejo actomiosina, con liberación de $\text{ADP} + \text{P}_i$, produciéndose un cambio con-

formacional de la propia cabeza de la miosina, la cual se dobla formando un ángulo de 45° con la actina. Después del desplazamiento, la unión entre las dos moléculas es fuerte (ambos filamentos permanecen unidos) y para su separación es preciso incorporar ATP a la cabeza de la miosina y que ésta proceda a la hidrólisis del mismo. La energía liberada permite devolver la cabeza de la miosina a su posición original (**Figura 2**).

Un único ciclo desplaza el filamento fino unos 10 nm, a nivel de sarcómero el acortamiento es de $1 \mu\text{m}$, y la fuerza desarrollada es de 5×10^{-12} N (newtons). Obviamente, puesto que se producen millones de ciclos asincrónicos, la fuerza y el acortamiento muscular son grandes, pudiendo repetirse los ciclos mientras no se agote la capacidad de acortamiento del sarcómero ni el ATP disponible. Si esto último ocurre, los puentes no pueden romperse y el ciclo se detiene con los filamentos unidos o los puentes cruzados rígidos. Durante un movimiento, la fuerza desarrollada por el músculo está relacionada con el número de unidades motoras que se contraen: cuanto mayor sea el número de unidades motoras que se contraen simultáneamente, mayor es la fuerza desarrollada (Fernández del Pozo *et al.*, 2018).

Algunas de las **proteínas** presentes en las miofibrillas (las cuales se disponen en paralelo con su eje principal) que

Figura 2. Mecanismo de contracción muscular.



se extienden en toda la longitud de la fibra muscular tienen una **especial implicación en determinadas ENM**; específicamente, aquellos complejos proteicos que unen las miofibrillas al sarcolema (membrana plasmática de la fibra muscular) y a la matriz extracelular. Por ejemplo, en el sarcolema se localizan la distrofina (se asocia a distroglicanos, distrobrevina y sintrofinas para formar un complejo que une la matriz extracelular con el citoesqueleto interior de la fibra muscular), los α -, β -, δ - y γ -sarcoglicanos, la disferlina y la caveolina-3. En la matriz extracelular se encuentran la laminina $\alpha 2$ y el colágeno tipo VI. En la miofibrilla, se encuentran la actina, la tropomiosina, la troponina (miofilamento delgado) y la miosina (miofilamento grueso). Otras proteínas intervienen en la estabilidad del sarcómero, como la teletonina, la miotilina, la desmina, la titina y la nebulina. La cohesión de las miofibrillas entre sí es mantenida por los filamentos de desmina, que garantizan también la función de enlace entre las miofibrillas con el sarcolema, por una parte, y con la membrana nuclear externa por otra. La fukutina, al igual que otras proteínas (FKRP, POMGNT1, POMT1, POMT2, LARGE) se encuentran en el aparato de Golgi, mientras que la selenoproteína se encuentra en el retículo endoplasmático. En la membrana nuclear se encuentran la emerina y las laminas A/C, todas las cuales permiten las interacciones entre la cromatina y la envoltura nuclear.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENM Y ASPECTOS CLÍNICOS

A grandes rasgos, las ENM pueden clasificarse según su causa u origen en dos tipos: genéticas y adquiridas. En relación a las primeras, las ENM primarias, el descubrimiento de los genes responsables de los distintos síndromes hace que su clasificación evolucione. A ese respecto, conviene diferenciar entre el término *miopatía*, que es el nombre genérico que designa a todas las enfermedades del tejido muscular, tanto primarias como secundarias, y el de *distrofia muscular*, que se refiere a todas aquellas ENM de origen genético relacionadas con una

degeneración primitiva del tejido muscular. Las distrofias musculares afectan a los músculos que han alcanzado su madurez estructural y en los que tiene lugar una necrosis que conduce a la destrucción de la fibra muscular, incluso en presencia de mecanismos de regeneración muscular destinados a restaurar la integridad anatómica y fisiológica del tejido afectado.

En relación a la estructura de la unidad motora, se podrían clasificar las ENM según 4 niveles: a) las que afectan al cuerpo celular de la motoneurona periférica en la médula espinal: amiotrofias espinales; b) las que afectan a la fibra nerviosa en su camino desde la

médula hasta la unión neuromuscular: neuropatías hereditarias sensitivo-motoras, como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; c) las enfermedades que afectan a la unión neuromuscular; y d) aquellas que afectan a la fibra muscular propiamente dicha: distrofias musculares, miopatías distales y congénitas, miopatías metabólicas, parálisis periódicas familiares, etc.

En la **Tabla 1** se muestra una clasificación tentativa y simplificada de los principales síndromes musculares atendiendo a su etiología, planteada en base a la establecida por la Federación Española de Enfermedades Neuromusculares (ASEM, 2015).

Tabla 1. Principales enfermedades neuromusculares.

Patología		Etiología	Sintomatología
Alteraciones estructurales congénitas de la fibra muscular	Miopatía congénita nemalínica	- Mutaciones en genes implicados en la estructura y función de los filamentos delgados del músculo	- Evidencia de cuerpos nemalínicos (bastones) en biopsia muscular - Hipotonía generalizada y difusa (en manos, pies, tronco y cara). No es evolutiva, generalmente causa invalidez moderada, en particular en los niños mayores y en los adultos, y ocasionalmente importante con deformaciones ortopédicas, insuficiencia respiratoria y problemas de deglución
	Miopatía congénita <i>central core</i>	- Mutaciones (mayoritariamente dominantes) en el gen del receptor de rianodina del músculo esquelético (<i>RYR1</i>)*	- Cuerpos centrales en biopsia muscular - Debilidad muscular predominante en los hombros y en la pelvis y escoliosis. El inicio de la deambulación suele ser tardío y en ocasiones existe dificultad para correr, para subir escaleras. No progresiva. Causa invalidez moderada
	Miopatía congénita centronuclear	- Forma recesiva asociada al cromosoma X: en la mayoría de los pacientes mutaciones en el gen <i>MTM1</i> para la miotubularina, en el cromosoma Xq28 - Forma autosómica dominante: mutación en el gen para la dinamina 2 (<i>DNM2</i>), en el cromosoma 19p13.2 - Forma autosómica recesiva: mutación en el gen para la anfifisina 2 (<i>BIN1</i>), en el cromosoma 2q14 - Casos aislados asociados a mutaciones en el gen para el receptor de rianodina en el músculo esquelético (<i>RYR1</i>) y en el gen <i>hJUMPY</i> (<i>MTMR14</i>)	- Debilidad muscular de las piernas y de la cara; suele haber un retraso en el comienzo de la marcha y su evolución es variable y la enfermedad puede causar distintos grados de invalidez - La forma asociada a cromosoma X se manifiesta desde el nacimiento; la forma recesiva se mantiene solo en niños y en general es más grave - Las formas autosómicas suelen ser más leves y pueden manifestarse más tarde
	Distrofia miotónica de Steinert	- Anomalías en el locus 19q13-2 (repetición anormalmente elevada del triplete CTG) con herencia autosómica dominante que da lugar a la ausencia o deficiencia de diversos componentes proteicos	- Existen formas congénitas, muy graves y a menudo letales, formas de inicio más tardío. Debilidad progresiva de los músculos faciales, elevadores de párpados (existe ptosis), bulbares (suele existir disfagia), distales de extremidades y rigidez miotónica. Es habitual la presencia de cataratas, calvicie y anomalías endocrinas, hormonales y cardíacas. Su evolución es variable y puede llegar a alcanzar un estado de gran invalidez a los 15 o 20 años tras su aparición. Los síntomas suelen aparecer de forma más precoz y suelen ser más graves en generaciones sucesivas, motivo por el cual se dice que existe un "fenómeno de anticipación"

* El gen *RYR1* codifica para el principal canal de liberación de calcio del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético (RyR1).

Patología	Etiología	Sintomatología	
Distrofias musculares progresivas	Distrofia muscular de Duchenne	- Enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, provocada por anomalías en el gen <i>DMD</i> (Xp21.2), que conducen a la completa deficiencia de la distrofina	- Debilidad progresiva de la cintura pélvica en la infancia, a partir de los 2 o 3 años. La postura que adopta el niño es característica e implica la orientación del torso hacia atrás, marcha danzante o dandinante, asociado a la dificultad para subir las escaleras. Suele haber una pérdida de la marcha entre los 10 y los 13 años, y un agravamiento y una generalización de la afectación muscular, incluido el músculo cardíaco. A partir de la adolescencia, suele requerir asistencia respiratoria
	Distrofia muscular de Becker	- Enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, causada por una deficiencia de la distrofina, resultante de deleciones, mutaciones o duplicaciones en el gen <i>DMD</i> (Xp21.2)	- Síntomas muy parecidos a los de la distrofia de Duchenne, aunque su intensidad es menor y su aparición es más tardía; la progresión es más lenta y la esperanza de vida es más prolongada que el fenotipo Duchenne
Miopatías inflamatorias	Miositis por cuerpos de inclusión	- No definida. Los genotipos HLA-DR3 y 8-1 MHC han mostrado tener relación con mayor susceptibilidad	- Tiene un comienzo insidioso en la edad adulta y se caracteriza por la presencia de debilidad muscular y amiotrofia proximal de los miembros inferiores, en general simétricos, de la musculatura flexora de la mano y de los músculos bulbares (por lo que es frecuente la disfagia)
	Miositis osificante progresiva	- Mutación activadora recurrente (617G>A; R206H) en el gen <i>ACVR1</i> (<i>ALK2</i>) que codifica para el receptor de activina A de tipo I/cinasa 2 similar a la activina, un receptor de proteína morfogenética ósea de tipo I	- Se manifiesta en la infancia produciendo crisis de osificación de los músculos que se vuelven extraordinariamente duros, provocando limitaciones articulares y deformidades. Su evolución se produce por brotes o por crisis a lo largo de toda la vida
Miopatías metabólicas	Miopatía mitocondrial	- Mutaciones en <i>YARS2</i> , gen que codifica una proteína mitocondrial que cataliza la unión de tirosina al tRNA	- Intolerancia al ejercicio y debilidad muscular
	Enfermedad de Danon	- Mutaciones en el gen <i>LAMP-2</i> , que dan lugar a déficit de LAMP-2 (proteína de membrana asociada lisosómica 2 con herencia ligada al cromosoma Xq24, que conduce a depósito de glucógeno lisosomal)	- Miocardiopatía grave y debilidad muscular esquelética variable asociadas frecuentemente a retraso mental
	Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II)	- Mutaciones del gen <i>CPT2</i>	- Puede dar lugar a 3 formas: una neonatal letal, una infantil grave, que en la mayoría de los casos da lugar a una forma miopática que es la menos grave y se caracteriza por episodios recurrentes de rhabdomiólisis, dolor muscular y debilidad desencadenados por un ejercicio físico prolongado, ayuno, enfermedades víricas o temperaturas extremas
Alteraciones de la unión neuromuscular	Síndrome de Lambert-Eaton	- Formación de anticuerpos frente a los canales de Ca ²⁺ dependientes del voltaje del terminal presináptico, en particular de los canales P/Q	- Debilidad muscular y fatiga (sobre todo de las piernas y el tronco), ptosis y disartria. Neuropatía sensorial y trastornos de tipo autonómico (xeroftalmia, xerostomía, estreñimiento, etc.)
	Miastenia gravis	- Anticuerpos frente a los receptores de acetilcolina existentes en la placa neuromuscular	- Enfermedad autoinmune adquirida, que se caracteriza por la existencia de debilidad extrema, especialmente en los músculos faciales, periculares y de la cintura
Alteración de la motoneurona	Atrofia muscular espinal	- Alteración del gen de supervivencia de la motoneurona (<i>SMN1</i>), situado en el cromosoma 5	- Es una enfermedad neuromuscular con una herencia autosómica recesiva. Dependiendo del tipo de alteración se manifiestan diferentes fenotipos de la enfermedad que difieren en las manifestaciones clínicas y la edad de inicio

En resumen, las ENM se pueden englobar en 4 grandes grupos:

- **Alteraciones estructurales congénitas de la fibra muscular:** entre las miopatías congénitas encontramos enfermedades con distinto patrón de herencia, que afectan al desarrollo del músculo y producen alteraciones características de cada uno de los tipos de miopatía. Suelen diagnosticarse poco después del naci-

miento tras comprobar que el bebé se mueve poco, está débil y adopta posiciones anormales o no se alimenta correctamente. Algunos tipos pueden manifestarse posteriormente, en la infancia, la adolescencia o la edad adulta.

- **Distrofias musculares progresivas:** las distrofias musculares (por ejemplo, la de Duchenne y la de Becker) son enfermedades genéticas que

afectan a proteínas estructurales y contráctiles del músculo esquelético y que dan lugar a la degeneración y debilidad del mismo. Pueden asociarse, además, a cardiomiopatía, y en algunos casos, a retraso mental. Actualmente, tienden a clasificarse en función de la proteína afectada, pudiendo distinguir entre alteraciones de las proteínas de la matriz extracelular (laminina $\alpha 2$, colágeno), alteraciones en los receptores de

membrana para la matriz extracelular (dístroglicanopatías con alteraciones de genes que modifican el patrón de glucosilación del dístroglucano α –presente además en el SNC y nervios periféricos– o con deficiencia de integrina $\alpha 7$) y alteraciones en proteínas del retículo endoplásmico. La pérdida de alguno de estos elementos induce la reducción o pérdida de otros. El diagnóstico genético y el mejor conocimiento de estas patologías permiten abrir nuevas vías de tratamiento (terapia génica, terapia celular, etc.).

- **Miopatías inflamatorias:** son enfermedades inflamatorias del músculo que aparecen en la infancia o en la edad adulta. Se trata de un grupo de **enfermedades adquiridas** (no hereditarias), generalmente de causa inmunológica. La miositis o inflamación del músculo puede tener una causa traumática, infecciosa o autoinmune: se diferencia entre la polimiositis, que cursa con debilidad muscular, y la dermatomiositis, en la que el fenómeno inflamatorio afecta también a la piel y, además de debilidad muscular, se asocia a erupción cutánea. Estas situaciones pueden relacionarse con enfermedades como la esclerosis sistémica progresiva, la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o la sarcoidosis. Por lo general, el tratamiento de las miositis incluye ejercicio físico controlado y fisioterapia, así como el empleo de corticosteroides e inmunosupresores.
- **Miopatías metabólicas:** son producto de alteraciones genéticas que dificultan la utilización de energía por la fibra muscular. Básicamente, se clasifican según el origen del defecto metabólico: mitocondriales, lisosomales, lipidosis, glucogenosis, etc.
- **Alteraciones de la unión neuromuscular:** en este apartado se dife-

rencia entre aquellas de localización presináptica (síndrome de Lambert-Eaton) o postsináptica (miastenia grave), y se incluiría también, por extensión, la atrofia muscular espinal por degeneración neuronal a nivel medular.

A pesar de que la aproximación clínica a las ENM sigue siendo esencial, el diagnóstico preciso de la mayor parte de ellas se apoya en técnicas de biología molecular cada vez más complejas y precisas, tales como el análisis de la proteína cuya escasez o ausencia es responsable de la enfermedad, o la identificación de la anomalía genética concreta presente en el ADN o ARN mediante técnicas de secuenciación. El consejo genético permite evaluar el riesgo de recurrencia de una enfermedad genética en una familia y puede dar lugar a la realización de un diagnóstico prenatal.

Muchas de las citadas patologías carecían de opciones terapéuticas hasta hace muy pocos años, pero la identificación de sus mecanismos moleculares ha abierto nuevas vías de investigación para su tratamiento mediante terapias avanzadas. Sin embargo, para la mayoría de las ENM primarias de origen genético¹ la búsqueda de tratamiento etiológico no ha tenido éxito todavía, y su abordaje terapéutico se basa en el tratamiento de los problemas que se originan.

Así, se lleva a cabo un **tratamiento multidisciplinar** atendiendo a las limitaciones y complicaciones que presenta cada paciente: ventilación en caso necesario, prevención y tratamiento de infecciones respiratorias, técnicas de alimentación (y si fuera necesario, nutrición parenteral o gastrotomía endoscópica percutánea) y facilitar dietas enriquecidas calóricamente. Además, se deben controlar las complicaciones orgánicas si las hubiera (por ejemplo, monitorizar la función cardíaca). La fisioterapia y el ejercicio adaptado

junto con órtesis y otras ayudas técnicas pueden contribuir a mantener la funcionalidad del paciente, siendo el apoyo psicológico y la logopedia esenciales para ayudar en su integración en la vida diaria y la sociedad. La mejora de todas esas opciones ha modificado sustancialmente la esperanza y la calidad de vida de las personas con estas enfermedades, pues, aunque aún representan lagunas terapéuticas importantes, un tratamiento sintomático temprano, regular y personalizado limita las consecuencias vitales y funcionales de los pacientes.

A continuación, el foco de este artículo se centrará en algunas **enfermedades neuromusculares** primarias seleccionadas por ser aquellas **en cuya terapéutica se han producido los mayores avances** –en todo caso, con limitaciones–, con fármacos específicamente dirigidos frente a eventos fisiopatológicos específicos de la enfermedad.

ALTERACIONES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

SÍNDROME DE LAMBERT-EATON

El síndrome de Lambert-Eaton o **síndrome miasténico** es una enfermedad **rara autoinmune** cuyos síntomas son similares a los de la miastenia grave, que se describirá posteriormente. La enfermedad se debe a una anomalía de la liberación de acetilcolina en la sinapsis neuromuscular –se liberan muy pocas vesículas en el botón terminal– debido a una **reacción de autoinmuni-dad a los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje del terminal presináptico**, en particular de los canales P/Q; cerca del 90% con la enfermedad presentan anticuerpos patógenos frente a dichos canales, cuya detección por ensayos de radioinmunoprecipitación constituye la base del diagnóstico. La inactivación

1 Cuando el origen es tóxico, infeccioso o endocrino-metabólico, se intenta tratar la causa, y en el caso de una ENM de origen autoinmune, la estrategia del tratamiento se dirige a limitar los efectos de esa actividad que está actuando contra el propio organismo.

del canal de Ca^{2+} impide la migración de las vesículas sinápticas llenas de acetilcolina hacia la hendidura sináptica y, como consecuencia, la liberación del neurotransmisor.

La prevalencia a nivel mundial se estima entre aproximadamente 1 caso/250.000 habitantes y 1/333.000. Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por **debilidad muscular** y **fatiga** (sobre todo, de las piernas y el tronco). Pero el síndrome también incluye una neuropatía sensorial que se presenta como entumecimiento u hormigueo en manos y pies. Los trastornos de tipo autonómico, debidos tanto a disfunción parasimpática como simpática, son muy comunes, causando sequedad en los ojos y en la boca, estreñimiento, falta de sudoración, hipotensión ortostática e impotencia. El inicio de los síntomas suele ser gradual e insidioso. En casos raros, la debilidad de los músculos respiratorios puede obligar a mantener un sistema de respiración asistida.

A diferencia de la miastenia grave, la debilidad muscular asociada a esta ENM suele aparecer más comúnmente en los muslos y las rodillas, y raramente afecta a los músculos oculares. Cuando la enfermedad progresa, la debilidad se extiende, pero la cara, los ojos y la garganta no se ven tan afectados como en el caso de la miastenia grave. También, a diferencia de ésta, la debilidad mejora después de un breve ejercicio.

La enfermedad puede presentarse en **dos formas clínicas**, una **neoplásica** y otra **no neoplásica**. Constituye un síndrome paraneoplásico en al menos el 60% de los pacientes, mientras que la forma neoplásica está vinculada a un carcinoma pulmonar de células pequeñas o microcítico (CPM); y viceversa, se estima que el 3% de los pacientes con este tipo de cáncer padece el síndrome de Lambert-Eaton. Así pues, el pronóstico depende fundamentalmente de la presencia del CPM: sin cáncer, la esperanza de vida se considera normal, pero el pronóstico de los pacientes con síndrome de Lambert-Eaton y cáncer

suele ser bastante pobre (supervivencia media de entre 17 y 24 meses, aunque la cantidad de pacientes con remisión de larga duración o curación es aproximadamente del 20%, frente a < 2% de pacientes con CPM sin síndrome de Lambert-Eaton). Los cuadros no ligados a una neoplasia se asocian a menudo con un trastorno autoinmune.

Tratamiento

En general, el síndrome de Lambert-Eaton responde bien a los tratamientos sintomáticos, pero puede afectar a las actividades diarias y a la calidad de vida de los pacientes. Si el tratamiento sintomático es insuficiente, se puede plantear una terapia inmunosupresora con prednisona, sola o en combinación con azatioprina, que puede producir un control a largo plazo de la enfermedad; la plasmaféresis y la administración de dosis altas de inmunoglobulinas intravenosas solo tienen un efecto a corto plazo. Además, es imprescindible llevar a cabo un tratamiento oncológico eficaz en caso necesario, tanto para controlar el posible tumor como para mejorar los síntomas clínicos de la ENM (Titulaer, 2013).

En cuanto a su farmacoterapia específica, el único fármaco autorizado a nivel europeo –aprobado en España en 2015 pero aún no comercializado de forma efectiva– es la **amifampridina** (Firdapse®) o fosfato de 3,4-diaminopiridina (**Figura 3**). El medicamento fue inicialmente autorizado por la *European Medicines Agency* (EMA) en 2009 como medicamento huérfano para el tratamiento de los síntomas del síndrome miasténico de Lambert-Eaton en adultos, a través de una autorización en circunstancias excepcionales, ya que, debido a la rareza de la enfermedad, no ha sido posible obtener información completa.

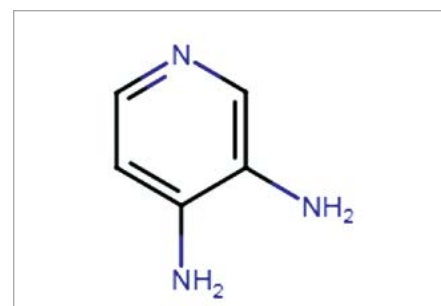
Se trata de un bloqueante de canales iónicos de K^+ dependientes de voltaje que limita la fuga de iones potasio a través de dichos canales, lo cual prolonga la repolarización de la membrana de la motoneurona presináptica y

favorece la entrada de calcio en la terminación nerviosa y, con ello, la exocitosis de las vesículas de acetilcolina, aumentando la transmisión neuromuscular. El resultado es un aumento de la fuerza muscular y las amplitudes del potencial de acción muscular compuesto en reposo, con una diferencia media ponderada total de 1,69 mV ($\text{IC}_{95\%}$ 0,60-2,77). En algunos pacientes, se ha sugerido que la combinación de piridostigmina y amifampridina tiene un efecto positivo adicional.

Los datos clínicos que condujeron a su autorización derivaron básicamente de un pequeño estudio doble ciego de retirada, aleatorizado y controlado por placebo, que evaluó la eficacia y seguridad del fosfato de amifampridina en 26 pacientes de ≥ 18 años (mediana de edad de 55,5 años, 62% mujeres y 38% varones). Los pacientes fueron tratados con una dosis y frecuencia estables del fármaco durante al menos 7 días antes de la aleatorización (1:1). Tras ésta, el estudio duró 4 días, siendo cada paciente tratado con su dosis óptima o placebo en el día 0; además, se les permitió tomar dosis estables de inhibidores de la colinesterasa de acción periférica (piridostigmina) o corticosteroides. Aquellos que habían recibido recientemente tratamientos inmunomoduladores (azatioprina, micofenolato, ciclosporina), rituximab, IgG intravenosa o plasmaféresis, fueron excluidos del estudio.

Después del día 4 del periodo de suspensión con enmascaramiento doble, los pacientes tratados con fosfato de amifampridina mantuvieron una fuerza muscular significativamente mayor en comparación con los pacientes del grupo placebo, quienes mostraron

Figura 3. Estructura química de amifampridina.



deterioro de la misma. La diferencia media observada –respecto al estado basal– en el cambio del QMG² total y el SGI³ en relación con la puntuación en la situación inicial entre los tratamientos fue de -6,54 (tomando como 0,0 puntos la media de los pacientes del grupo experimental; IC_{95%} -9,78 a -3,29; p= 0,0004) y 2,95 (-0,64 puntos con amifampridina vs. -3,59 con placebo; IC_{95%} 1,53 a 4,38; p= 0,0003), respectivamente; ambos cambios fueron estadísticamente significativos a favor de amifampridina. Además, las puntuaciones de CGI-I⁴ en el día 4 determinadas por los médicos mostraron una mejora significativa en los pacientes que permanecían en tratamiento con amifampridina en comparación con placebo (3,8 puntos vs. 5,5 puntos; p= 0,0020) (AEMPS, 2014).

MIASTENIA GRAVE

La miastenia grave, también llamada miastenia *gravis* o enfermedad de Goldflam, es una enfermedad autoinmune adquirida que se caracteriza por la existencia de **debilidad extrema**, especialmente **en los músculos faciales, perioculares y de la cintura**, que es a menudo no simétrica en los grupos musculares, especialmente en las extremidades (donde un lado suele estar más débil que el otro). Descrita por primera vez por Thomas Willis en 1672, se considera una enfermedad rara por afectar a aproximadamente 5 de cada 100.000 habitantes, si bien en el norte de Europa su prevalencia puede ser hasta 3 veces superior. Tiene una incidencia global anual de 8 a 10 casos por 1 millón de personas y una prevalencia global de 150-250 casos por 1 millón de personas (Carr *et al.*, 2010).

La causa primaria de la enfermedad es desconocida, pero parece relacionarse con la **producción de anticuerpos frente a los receptores de acetilcolina**

(AChR) –o que se unen a las moléculas funcionalmente relacionadas– existentes **en la membrana postsináptica** en la placa neuromuscular del músculo estriado (que verán reducido su número), posiblemente por señales procedentes del timo. Estos impiden la actuación del neurotransmisor sobre los receptores y, por tanto, la estimulación de la fibra muscular: la consecuencia es la inadecuada respuesta muscular al estímulo nervioso y la sensación de fatiga en los grupos musculares más afectados. En el 85% de los pacientes afectados de miastenia grave generalizada pueden detectarse anticuerpos anti-AChR (son *seropositivos*), mientras que en el 15% restante no se detectan (*seronegativos*) pero su suero contiene otros factores inmunes. Entre estos últimos, un 30-50% presenta anticuerpos IgG contra la tirosina cinasa específica del músculo MuSK (*muscle-specific tyrosine kinase*) y el resto pueden tener anticuerpos para otros antígenos (por ejemplo, la proteína 4 asociada al receptor de lipoproteínas de baja densidad -LRP4) o ser doble seronegativos (anticuerpos no detectados o no identificados).

Es una enfermedad que puede desarrollarse a todas las edades y solo un 10% de los casos se manifiestan en la infancia. Existe una forma clínica neonatal que afecta transitoriamente al recién nacido, observándose en el 10-15% de los recién nacidos de madres miasténicas; esta alteración se manifiesta como debilidad para chupar (pecho o biberón) y llorar, y suele resolverse en menos de un mes mediante intubación y alimentación nasogástrica, así como con el correspondiente tratamiento farmacológico con agentes anticolinesterasa. Solo en casos muy excepcionales, los anticuerpos anti-receptor colinérgico pueden llegar a provocar una artrogriposis múltiple congénita, un grave síndrome que provoca múltiples deformidades.

En menores de 40 años predomina en mujeres, si bien a edades posteriores (especialmente > 50 años) es más frecuente en hombres.

Por otro lado, la miastenia grave se asocia con cierta frecuencia a otras patologías de origen autoinmune, tales como la artritis reumatoide, hipertiroidismo (enfermedad de Graves), hipotiroidismo, polimiositis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, pénfigo o anemia falciforme, entre otras. También existe una asociación positiva con el antígeno HLAB8. Además, el 70% de los casos se asocian a hiperplasia del timo, que en el 5% de los pacientes se debe a enfermedades tiroideas y en un 10-15% de los pacientes a una tumoración (timoma). Estos casos de miastenia tienen mayor incidencia entre los 40 y los 50 años y menor prevalencia en sujetos seronegativos y niños; los casos sin timoma presentan dos picos de incidencia, uno entre los 10 y los 30 años, y otro entre los 60 y los 70 años. Se ha descrito, por último, que algunos casos de la enfermedad pueden estar inducidos por algunas terapias (D-penicilamina, interferón alfa y trasplante de médula ósea) o relacionadas con una infección inicial (por ejemplo, con el virus de Epstein-Barr).

La sintomatología de la miastenia grave no es homogénea en todos los pacientes, distinguiéndose hasta **4 formas de presentación clínica**:

- Grupo I: **miastenia grave ocular**, cuando los síntomas están restringidos a la musculatura de los ojos; suele afectar al 15% de los pacientes con la enfermedad.
- Grupo II: **miastenia grave generalizada**, subdividida en leve o moderada según la gravedad del cuadro.
- Grupo III: forma **grave** y de presen-

2 QMG o Puntuación cuantitativa de miastenia gravis: cuestionario que determina un intervalo de puntuación total de 0 a 39 puntos, en base a 13 elementos calificados con 0-3 puntos en cada prueba: a más puntos, mayor empeoramiento de los síntomas.

3 El SGI es una escala de 7 puntos que clasifica la impresión global de los efectos del tratamiento del estudio por parte de los pacientes (desde el 1=terrible, hasta el 7=encantado).

4 El CGI-I es otra escala de 7 puntos que evalúa los cambios en los síntomas, el comportamiento y las aptitudes funcionales (1= gran mejora, y 7= gran empeoramiento) en base a la determinación del médico especialista.

tación **aguda**, con **afectación de la musculatura respiratoria**.

- Grupo IV: forma **crónica**, en la que pueden verse implicados los músculos de la zona pélvica y de las extremidades inferiores.

En líneas generales, la enfermedad evoluciona por **brotes**, alternando periodos sintomáticos con periodos de mejoría y remisión espontánea de los síntomas, ambos de duración variable. Las manifestaciones clínicas más comunes incluyen la **debilidad de los músculos oculares externos**, que es la afectación inicial más común (presente en $\geq 65\%$ de los pacientes, aunque acabarán estando afectados el 90%); los síntomas más comunes son ptosis palpebral y diplopía. Pero apenas un 15% de los pacientes crónicos mantienen exclusivamente síntomas oculares, siendo también característica la **debilidad de las piernas**, típicamente incrementada durante el ejercicio físico; de ahí que los pacientes se fatiguen rápidamente ante un mínimo paseo. En las formas crónicas no es raro encontrar **pérdida de masa muscular**. La afectación de los hombros puede dificultar levantar los brazos por encima de la cabeza e incluso peinarse, resultándole al paciente más sencillo flexionar los brazos que extenderlos, si bien el tono es normal y se mantienen los reflejos.

Otra manifestación típica es la **afectación bulbar**, menos común que la ocular, que determina la pérdida de expresión facial, impidiendo o dificultando en gran medida a los pacientes expresiones como la sonrisa, o haciendo que ésta aparezca como un gruñido. Tampoco pueden silbar y su capacidad de hablar está parcialmente afectada, arrastrando las palabras y dificultando su pronunciación correcta. Además, muestran dificultades para masticar y para salivar, y la debilidad de los músculos del cuello puede dar lugar a que el paciente requiera sujetar su mandíbula.

Finalmente, la **afectación de la musculatura respiratoria** conduce a una res-

piración rápida y superficial, e incluso a cuadros de insuficiencia respiratoria; también puede afectar a la deglución. El agravamiento agudo de la debilidad de la musculatura respiratoria puede conducir a una **crisis miasténica**, posiblemente desencadenada por múltiples causas: cirugía, infecciones, crisis emocionales, traumatismos, embarazo o un inadecuado tratamiento farmacológico; normalmente suelen comenzar a manifestarse por una intensificación de la dificultad para hablar, masticar, tragar, así como para respirar. Estas crisis requieren un tratamiento hospitalario especializado, con especial énfasis en lo referente al soporte respiratorio, crítico en estos pacientes.

El **diagnóstico** de esta ENM puede ser confirmado mediante la observación de la respuesta a la administración de **edrofonio** (Anticude®), un fármaco anticolinesterásico clásico, de acción corta y administración por vía intravenosa. A esta prueba se la conoce como *Test Tensilon* (denominación comercial del edrofonio en los EE.UU.). Aunque el test no es específico para la miastenia grave, ya que dan resultados similares el síndrome de Lambert-Eaton y la miastenia congénita, se detectan anticuerpos anti-AchR en el 85% de los pacientes. A nivel individual existe una buena correlación entre el título de anticuerpos y la gravedad de la enfermedad, pero no puede decirse esto mismo a nivel interindividual, pues se observa una marcada heterogeneidad.

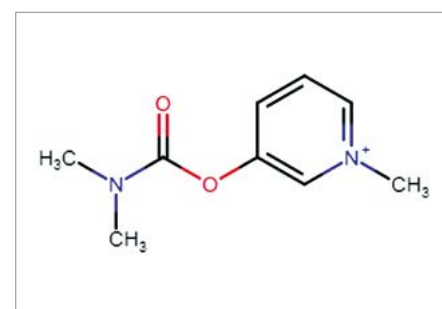
Tratamiento

Los **objetivos** de la terapéutica de la miastenia son **paliar la sintomatología** que supone la limitación funcional del paciente y **reducir o suprimir la respuesta inmunitaria anómala**. Para ello, el abordaje terapéutico debe ser individualizado y depende de varios factores: edad, gravedad (definida por la afección respiratoria o bulbar) y el ritmo de progresión. El tratamiento sintomático se basa en el empleo de fármacos anticolinesterásicos, o sea, inhibidores de la acetilcolinesterasa que incrementan la concentración y la

duración de la presencia de la acetilcolina en la hendidura sináptica, con el fin de potenciar su efecto natural sobre los receptores colinérgicos de la placa motora que se mantengan funcionales (en músculos estriados y lisos). Para reducir la respuesta inmunitaria, impidiendo o limitando la producción de nuevos anticuerpos anti-AchR de la placa motora, puede recurrirse al tratamiento crónico con inmunosupresores o, si se precisa un efecto rápido, recurrir a la plasmaféresis o a la administración de inmunoglobulinas. En determinados casos incluso puede ser necesaria la cirugía (timectomía) (Sanders *et al.*, 2016).

Los **agentes anticolinesterásicos**, al potenciar la transmisión neuromuscular, mejoran los síntomas en la mayoría de los pacientes: producen un marcado beneficio en aquellos con síntomas leves, corrigiendo completamente la debilidad muscular o amortiguando la de los casos moderadamente intensos. La **piridostigmina** (Mestinon®, Zeptedine EFG) (**Figura 4**), administrada por vía oral, es el principal fármaco anticolinesterásico para tratamiento crónico, el más ampliamente usado para todas las formas clínicas de la enfermedad. En España también está disponible la **neostigmina** (Neostigmina Braun®) y el ya citado edrofonio, pero éstos suelen usarse administrados por vía parenteral principalmente en el diagnóstico de la enfermedad. En todo caso, las remisiones espontáneas de la enfermedad en pacientes únicamente tratados con fármacos anticolinesterásicos no son frecuentes –en torno al 20%– y, por ello, es muy común el empleo de

Figura 4. Estructura química de piridostigmina. La acción del bromuro de piridostigmina es más duradera que la de neostigmina, aunque el efecto tiene un inicio un poco más lento (de 30 a 60 min).



terapias combinadas con inmunosupresores, especialmente en las formas generalizadas.

A pesar de que el espectro de eventos adversos asociados a este tipo de medicamentos no es pequeño (aumento de la salivación y la secreción bronquial, diarrea, náuseas, bradicardia, sudoración, fasciculaciones y calambres musculares), el principal problema derivado de su uso es la dificultad de encontrar el punto de equilibrio –por falta de estímulo colinérgico– y el bloqueo colinérgico, resultante de una actividad excesiva sobre la placa motora debido al empleo de dosis excesivas de fármacos anticolinesterásicos. En este último caso, la administración continuada de este tipo de fármacos podría llegar a provocar una parálisis respiratoria, en lo que se conoce como una **crisis colinérgica**, que podría requerir la utilización de ventilación asistida y agentes anticolinérgicos, como la atropina, o incluso plasmaféresis. Afortunadamente, los signos y síntomas característicos de las **crisis colinérgicas** pueden ser fácilmente detectados por el propio paciente (temblores y contracturas musculares repetidas, sudoración y salivación profusas, y contracción pupilar), permitiéndole la adopción de medidas correctivas y el ingreso hospitalario por decisión propia.

Por el contrario, si la dosificación de agentes anticolinesterásicos es inferior a la necesaria o si la propia enfermedad sufre un proceso de agravamiento, se puede llegar a producir una **crisis miasténica**, en la cual el paciente es incapaz de mantener el flujo respiratorio por medios propios y requiere ventilación asistida. Estas crisis pueden aparecer tras la realización de ejercicio físico intenso o durante el curso de procesos infecciosos agudos, sin olvidar asimismo la posible coparticipación de fármacos contraindicados en miastenia. Para estabilizarlas se suele recurrir a suspender el anticolinesterásico y someter al paciente a plasmaféresis o a infusión de inmunoglobulinas intravenosas, reintroduciendo el

anticolinesterásico una vez superada la crisis. Ambos procedimientos tienen un efecto similar, con un inicio más rápido y una duración más breve que el uso de inmunosupresores, y son útiles para estabilizar la crisis miasténica, para mejorar las condiciones del paciente tanto antes como después de la timectomía, para estabilizar periódicamente a pacientes mal controlados, como terapia puente hasta conseguir el efecto de otros inmunosupresores y para prevenir las exacerbaciones de los corticosteroides.

Como ya se ha avanzado, en todos aquellos pacientes con una pobre respuesta al anticolinesterásico, será necesario administrar un **tratamiento inmunosupresor**, ya sea eventualmente o de forma crónica. El empleo de agentes como corticosteroides y/o agentes citotóxicos da lugar a excelentes resultados en la inducción de remisiones de la enfermedad. Los **corticosteroides** sistémicos son eficaces tanto en las formas oculares como en las generalizadas de la enfermedad. Se suele comenzar con dosis pequeñas, incrementándolas lentamente para evitar la aparición de síntomas de toxicidad y, especialmente, el riesgo de exacerbación de la debilidad inducida por los propios corticosteroides (este efecto no parece ocurrir en los pacientes con síndrome de Lambert-Eaton, siendo este criterio de valor diagnóstico). En este sentido, es común emplear una estrategia posológica de una administración cada 2 días.

Los pacientes con formas generalizadas o sistémicas de miastenia grave normalmente requieren ser hospitalizados para iniciar la terapia inmunosupresora, debido a que es previsible un deterioro temporal pero marcado, especialmente de la condición respiratoria. Se suele iniciar con una dosis oral de 5 mg de prednisolona –o dosis equipotente de otro corticosteroide–, incrementándose la pauta posológica a un ritmo de 5-10 mg por semana hasta un control completo de los síntomas o hasta alcanzar una dosis máxima de 1,5 mg/kg o 100 mg en días alternos. Una vez que la miastenia está controlada,

se suele proceder a reducir gradualmente la dosis, en torno a 5 mg/mes de prednisolona (o dosis equipotente de otro corticosteroide). A pesar de sus efectos secundarios, los corticoides se pueden emplear en la mayoría de los enfermos, aunque no hay que olvidar que, en pacientes hipertensos, diabéticos, con cataratas o con problemas psiquiátricos, pueden empeorar la enfermedad de base.

Como alternativa a éstos, la enfermedad parece también mejorar significativamente con **ciclosporina** (sola o en combinación con corticoides) o **ciclofosfamida** (en combinación con corticoides), si se compara frente a placebo. Sin embargo, no existen pruebas claras de beneficio en los estudios controlados para azatioprina (sola o en combinación con corticoides), micofenolato (monoterapia o en combinación con corticoides o ciclosporina) o tacrolimus (asociado a corticosteroides y/o recambio plasmático); tampoco se dispone de ningún ensayo controlado aleatorio de metotrexato, a pesar de que todos ellos se han empleado en la práctica clínica. Igualmente, se echa en falta la realización de estudios a largo plazo de los efectos tóxicos potencialmente graves de todos estos fármacos usados en la miastenia grave y no se ha realizado ningún ensayo controlado o prospectivo del tratamiento inmunosupresor en miastenia grave ocular o en población pediátrica.

La **extirpación quirúrgica del timo** –timectomía– reduce progresivamente los títulos de anticuerpos anti-AchR, siendo su objetivo la remisión completa de la enfermedad o al menos una mejoría importante, a fin de reducir la medicación y el riesgo de crisis miasténica. Este procedimiento está indicado a cualquier edad en pacientes que presentan timoma, en aquellos con miastenia *gravis* generalizada (especialmente si presentan afección respiratoria o bulbar) y altos títulos de anticuerpos, siempre que hayan superado la pubertad y sean menores de 60 años, cuando no responden adecuadamente a los anticolinesterásicos. En 1 de cada 4 de estos pacientes, la

extirpación del timo facilita la remisión de la miastenia, con otro 50% adicional que experimenta una mejoría significativa, si bien los efectos de la timectomía no se manifiestan hasta pasado un tiempo (1-5 años). Por el contrario, los pacientes miasténicos con sintomatología exclusivamente ocular, los seronegativos o de desarrollo tardío de la enfermedad raramente obtienen algún beneficio con esta opción quirúrgica.

La **plasmaféresis** o **recambio del plasma** es un procedimiento que emplea un dispositivo mediante el cual se separan ciertas células del plasma sanguíneo, retornándose a continuación solo las células al paciente. Es una técnica habitualmente empleada para extraer el exceso de anticuerpos presentes en la sangre, con la que pueden alcanzarse tasas de mejoría de en torno al 75%. Su eficacia en la miastenia grave no es superior a la conseguida mediante terapia inmunosupresora, pero permite actuar rápidamente en pacientes que experimentan una crisis miasténica, así como en la preparación de pacientes que vayan a ser sometidos a timectomía, tanto pre- como posquirúrgicamente, a fin de evitar el riesgo de debilidad extrema que podría producirse con el empleo de dosis elevadas de corticoides. El efecto de la plasmaféresis se mantiene durante 3 a 5 semanas, aunque puede aplicarse el procedimiento de forma repetida en pacientes con debilidad muscular crónica grave cuando los inmunosupresores no estén indicados o no produzcan el resultado deseado.

Por otro lado, la **infusión intravenosa de inmunoglobulinas** –por ejemplo, de IgG (Gamunex®)– permite **neutralizar los anticuerpos anti-AChR** y los datos clínicos disponibles indican mejoría en los síntomas en un 65% de los pacientes, aunque suelen requerirse entre 1 y 2 semanas para alcanzar algún grado de beneficio (variable de un paciente a otro) y la duración de la mejoría

se limita generalmente a unas pocas semanas o a unos pocos meses. Su uso puede ser justificado en lugar de la plasmaféresis en pacientes en los que la enfermedad empeoró gravemente, en la preparación de pacientes débiles para la timectomía y como adyuvante en el tratamiento inmunosupresor, para disminuir los efectos secundarios a largo plazo. Sin embargo, no parece existir unanimidad a este respecto, ya que hay autores que solo recomiendan el uso de inmunoglobulina intravenosa como segunda línea si el recambio plasmático no ha logrado mejorar la enfermedad. En cualquier caso, todavía no parece haberse establecido cuál es el régimen óptimo con mayor beneficio clínico: se ha propuesto una dosis diaria única de 0,8 g/kg o una dosis diaria de 0,5 g/kg o de 1,0 g/kg durante 2 días. Se considera que el uso de inmunoglobulina intravenosa es más fácil que el recambio plasmático y su administración se asocia con una tasa de menos del 5% de eventos adversos leves y autolimitados. Para la miastenia *gravis* moderada o grave no hay datos que permitan establecer si esta opción mejora la funcionalidad del paciente o reduce la necesidad de corticoides, ni de que sea mejor que éstos en las exacerbaciones moderadas.

Aunque el **pronóstico** de esta ENM es **muy variable**, las mejoras obtenidas con los tratamientos inmunosupresores y otras prácticas terapéuticas han permitido mejorarlo notablemente. En general, el nivel más grave de debilidad y la tasa mayor de mortalidad se registra durante los 2 primeros años desde las primeras manifestaciones. Transcurrido ese periodo, la mayoría de los pacientes experimentan mejorías; de hecho, se alcanzan remisiones o notables mejorías en más del 80% de los pacientes y, en el caso de aquellos con timomas, la supervivencia a 5 años alcanza el 30%. También el pronóstico de las peligrosas crisis miasténicas ha mejorado notablemente en la actuali-

dad, cifrándose la mortalidad en un 5% (Fernández del Pozo *et al.*, 2018).

En la actualidad, se considera que entre el 10% y el 15% de los pacientes con miastenia grave son resistentes al tratamiento y, a pesar de seguir el tratamiento prescrito, sufren efectos secundarios intolerables o siguen experimentando debilidad muscular debilitante que deteriora gravemente su funcionalidad en actividades de la vida diaria (hablar, tragar, masticar, y hasta respirar). Las formas generalizadas que son además refractarias se consideran como una enfermedad crónica incapacitante con alto impacto socio-laboral, de complejo manejo y que requiere tratamientos más agresivos para la prevención de exacerbaciones generalmente graves.

En este sentido, la última innovación farmacológica incorporada a la terapéutica de la miastenia grave ha sido el **eculizumab** (Soliris®), indicado en adultos para el tratamiento de los casos de **enfermedad generalizada refractaria** en pacientes seropositivos, con anticuerpos frente a receptores de la acetilcolina (AChR); el medicamento recibió la autorización en esa indicación en 2017, habiendo sido previamente también aprobado frente a la hemoglobinemia paroxística nocturna y el síndrome hemolítico urémico. Se trata de un anticuerpo IgG2/4κ monoclonal humanizado recombinante⁵ que se une con gran afinidad a la proteína del complemento C5 humana e **inhibe la activación del complemento terminal**; concretamente, inhibe su escisión en C5a y C5b e impide la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal, preservando los primeros componentes de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos. En los pacientes con miastenia grave generalizada y refractaria (MGGR), la activación incontrolada del comple-

5 Estructurado en dos cadenas pesadas de 448 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 214 aminoácidos, y con un peso molecular de aproximadamente 148 kDa, se compone de regiones constantes humanas y de regiones determinantes de complementariedad murinas injertadas en una estructura marco humana en los segmentos variables de las cadenas pesada y ligera.

mento terminal causa lisis dependiente del complejo de ataque a la membrana e inflamación dependiente de C5a en la unión neuromuscular, lo cual da lugar a un fallo en la transmisión neuromuscular. La administración crónica de eculizumab produce una inhibición inmediata, completa y sostenida de la actividad del complemento terminal cuando se alcanzan concentraciones séricas de $\geq 116 \mu\text{g/ml}$.

La evidencia clínica de seguridad y eficacia que respaldó la aprobación de la indicación de eculizumab en MGGR deriva de datos de 139 pacientes enrolados en 2 estudios prospectivos controlados (C08-001 y ECU-MG-301) y en un ensayo de extensión abierto (ECU-MG-302) (EMA, 2017).

El estudio ECU-MG-301 (REGAIN) fue un estudio pivotal de fase 3 controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y multinacional, de 26 semanas de duración. Incluyó pacientes con confirmación serológica de la presencia de anticuerpos anti-AchR, refractarios a los tratamientos anteriores (fracaso durante al menos 1 año a ≥ 2 fármacos inmunosupresores, o a 1 inmunosupresor y necesidad crónica de plasmaféresis o Ig intravenosa) y que seguían sintomáticos, siendo clasificados en la clase II a la IV en la escala clínica de MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) y con una puntuación total en la escala MG-ADL⁶ ≥ 6 (la media se situaba en 10,2 puntos). Se aleatorizaron (1:1) un total de 125 pacientes a recibir eculizumab en perfusión intravenosa (900 mg/7 \pm 2 días durante 4 semanas, 1.200 mg en la semana 5, y 1.200 mg/2 semanas posteriormente; N= 62) o placebo (N= 63). Antes de iniciar el estudio, todos los pacientes recibieron la vacuna meningocócica o profilaxis antibiótica hasta 2 semanas después de la vacunación. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio estaban bien balanceadas entre los dos grupos

de tratamiento (media de edad de 38 años, 65% mujeres, 9,5 años de duración media de la enfermedad, 52% de pacientes con ≥ 3 tratamientos inmunosupresores previos desde el diagnóstico, un 78% había tenido alguna exacerbación previa y un 23% necesidad de ventilación mecánica en algún momento).

La variable principal del estudio fue el cambio a la semana 26 –desde el valor basal– en la puntuación total de la escala MG-ADL, mientras que la variable secundaria clave fue el cambio en la semana 26 en la puntuación total de la escala QMG⁷. Los resultados (Howard *et al.*, 2017; EMA, 2017) evidencian que el análisis principal de los datos de la escala MG-ADL, un análisis de covarianza de peor rango, reveló un rango medio de 56,6 para eculizumab y de 68,3 para placebo, con una diferencia de -11,7, que no alcanzó significación estadística (p= 0,0698). Entre los pacientes que completaron el estudio sin necesidad de medicación de rescate, el cambio medio fue de -4,7 en el grupo de eculizumab y de -2,8 en aquellos tratados con placebo (p= 0,0305 en el análisis por protocolo). El mismo análisis aplicado para la escala QMG reveló un rango medio de 54,7 para eculizumab y de 70,7 para placebo; el cambio medio fue mayor para los pa-

cientes tratados con eculizumab (-5,4) en comparación a placebo (-2,4), una diferencia estadísticamente significativa (p= 0,0129).

Los resultados para los análisis de medidas repetidas pre-especificados de las variables principal y secundarias se presentan en la **Tabla 2**. La proporción de pacientes que notificó un deterioro clínico durante el estudio y de pacientes que requirieron tratamiento de rescate fue menor en el grupo de eculizumab (9,7% -6 pacientes- en ambos casos) que en el grupo placebo (23,8% -15 pacientes- y 19,0% -12 pacientes-, respectivamente).

En términos de seguridad, no se reportó ningún caso de muerte o infección meningocócica (este último es un riesgo que se considera grave en relación con eculizumab, relacionado con su acción inmunosupresora sobre el complemento). Los eventos adversos más comunes en ambos grupos fueron: cefalea e infecciones del tracto respiratorio superior (en ambos casos: 10% con eculizumab vs. 19% con placebo).

El 94% de pacientes completó el estudio (117/125) y fueron incluidos posteriormente en el estudio ECU-MG-302, un estudio de extensión abierta, multicéntrico, en el que todos

Tabla 2. Estudio ECU-MG-301. Cambios desde el valor basal en las variables de eficacia en la semana 26.

Variables de eficacia: cambio desde el valor basal en la puntuación total en la semana 26	Eculizumab (N= 62) Media (error estándar)	Placebo (N= 63) Media (error estándar)	Cambio con eculizumab vs. placebo Diferencia de la media de mínimos cuadrado (IC _{95%})	Valor p (obtenido usando el análisis de medidas repetidas)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3, -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6, -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0, -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5, -3,0)	0,0010

MGC: escala combinada de miastenia grave; MG-QoL15: cuestionario de calidad de vida específico de miastenia grave de 15 preguntas.

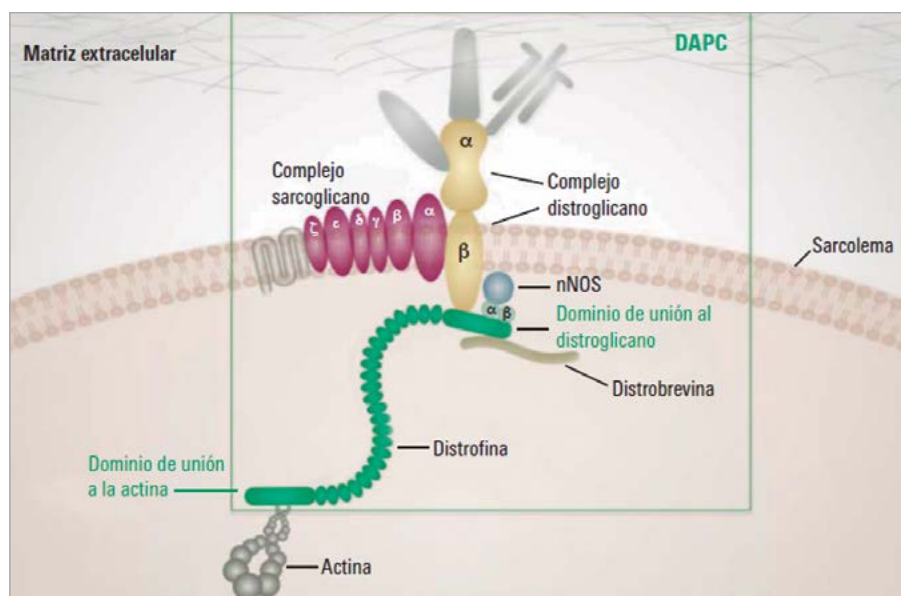
6 La escala MG-ADL es una medida validada compuesta de 8 ítems, según la cual el propio paciente evalúa los síntomas y el desempeño funcional en el perfil de actividades de la vida diaria: se gradúan individualmente de 0 (normal) a 3 (más grave) puntos, proporcionando una puntuación total que va de 0 a 24 puntos.

7 La escala QMG es una valoración cuantitativa sobre la gravedad de la enfermedad a través de la evaluación directa por el médico, que consta de 13 elementos: Cada ítem se clasifica de 0 (normal) a 3 (más severo), proporcionando una puntuación total de QMG que varía de 0 a 39 puntos.

los pacientes recibieron tratamiento a largo plazo con eculizumab, habida cuenta de que éste se considera un tratamiento permanente en una enfermedad crónica incurable como la miastenia gravis. Los pacientes que habían recibido eculizumab en el estudio ECU-MG-301 continuaron demostrando un efecto sostenido en todas las medidas (MG-ADL, QMG, MGC y MG-QoL15) durante otras 130 semanas más de tratamiento en el estudio de extensión. En los pacientes tratados con placebo inicialmente, la mejoría se produjo tras iniciar el tratamiento con eculizumab en el estudio de extensión y se mantuvo también durante más de 130 semanas. Además, en este segundo estudio, los médicos tenían la opción de ajustar los tratamientos inmunosupresores de base: el 65,0% de los pacientes disminuyeron su dosis diaria de al menos 1 inmunosupresor y el 43,6% interrumpió el tratamiento con un inmunosupresor, siendo el motivo más frecuente para estos cambios la mejoría en los síntomas de la miastenia. La eficacia del fármaco se reveló independiente de la edad de los pacientes.

Cabe destacar que la evidencia que sustentaba el resto de opciones de tratamiento sintomático actualmente utilizadas en la práctica clínica real frente a la MGGR (rituximab, ciclofosfamida, etanercept, ciclofosfamida o plasmaféresis) es muy limitada. Pero, puesto que eculizumab no se ha comparado directa ni indirectamente con dichas opciones, los datos no permiten confirmar su superioridad. Así pues, siendo el primer fármaco utilizado en esa indicación, se comprende y acepta su comparación con placebo. En todo caso, el IPT (AEMPS, 2019) concluye que, dado que en el estudio pivotal no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo en la variable principal (cambio en la puntuación MG-ADL a la semana 26), y aunque sí se halló significación estadística a favor de eculizumab en algunos de los análisis de sensibilidad y en algunas variables secundarias, **la relevancia clínica de la eficacia del fármaco es cuestionable.**

Figura 5. Complejo de proteínas asociadas a distrofina (DAPC). nNOS: óxido nítrico sintasa neuronal.



El tamaño del efecto de eculizumab es limitado y el mantenimiento del efecto a largo plazo observado preliminarmente debe aún confirmarse en el análisis final del estudio de extensión; de igual modo, la seguridad a corto plazo resulta aceptable, pero son necesarios más datos a largo plazo.

DISTROFIAS MUSCULARES

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una ENM de carácter progresivo que también causa la **pérdida de la función muscular**: los músculos afectados acaban perdiendo totalmente su independencia. Se trata de la **distrofia muscular más común**, típicamente diagnosticada durante la infancia y que limita significativamente la duración de la vida de los afectados. Afecta a 1 de cada 3.500-6.000 varones nacidos, por lo que es considerada como enfermedad rara, estimándose que alrededor de 25.000 personas en la Unión Europea padece la enfermedad, esto es, 1 persona por cada 20.000 habitantes (Pichavant *et al.*, 2011).

La enfermedad es provocada por una **mutación del gen que codifica la proteína distrofina**, sin la que las células

musculares se dañan fácilmente. Esta distrofinopatía genética se manifiesta principalmente en los **varones**, debido a que el gen DMD se encuentra en el cromosoma X (herencia recesiva); las mujeres son habitualmente asintomáticas, pero un porcentaje pequeño de mujeres portadoras presenta formas moderadas de la enfermedad. Aunque la mayor parte de los casos están ligados a la herencia genética de los padres, hasta un 35% de los casos ocurren por mutación espontánea (*de novo*). Existen diferentes tipos de mutaciones que son mayoritariamente deleciones (60-80%), aunque también pueden presentarse duplicaciones (7-11%) y mutaciones puntuales (10-30%); entre estas últimas se incluyen las mutaciones sin sentido, presentes en aproximadamente 13-15% de los pacientes con la enfermedad.

El complejo de proteínas asociadas a distrofina (DAPC) está conformado por un grupo de proteínas que proporcionan un vínculo estructural entre la matriz extracelular y el citoesqueleto de las células musculares (Figura 5). El DAPC se encuentra localizado en el sarcolema, y las proteínas que lo conforman se organizan estructuralmente en tres subcomplejos distintos: la familia de las distrofinas y otras proteínas citoesqueléticas asociadas, distrofina/utrofina/DRP2, distrobrevinas y sintrofinas; los distroglicanos y el subcomplejo sarcoglicano-sarcospan (SG-

SSPN). En particular, la distrofina liga la actina del citoesqueleto a glicoproteínas del sarcolema –dístroglicanos (α , β) y sarcoglicanos (α , β , γ , δ)–, y, en conjunto, establecen un enlace entre el citoesqueleto de la fibra muscular y la matriz extracelular (membrana basal). Se comprende, así, que las anomalías moleculares de la distrofina provocan una debilidad de la membrana de la fibra muscular.

La **debilidad muscular progresiva** típica de la DMD se inicia precozmente, antes de los 3–4 años de edad, afectando principalmente a las piernas. Lleva a problemas cada vez más graves, y los niños empiezan a tener dificultades para subir escaleras y comienzan a caerse con frecuencia, perdiendo la capacidad para caminar entre los 6 y 13 años de edad (otros autores hablan de 10–12 años), que los aboca a una silla de ruedas; la edad media se sitúa en 9,5 años en pacientes no tratados con esteroides. Una vez que la marcha resulta imposible, las contracturas de articulaciones y la escoliosis se desarrollan rápidamente. Su expectativa actual de vida es de un promedio de 30 años: la insuficiencia cardiorrespiratoria es la principal causa de muerte en la DMD durante la adolescencia o al inicio de la edad adulta.

El **diagnóstico** se basa fundamentalmente en el cuadro clínico, la historia familiar y los resultados electromiográficos y de laboratorio (los niveles de creatinaquinasa sérica están unas 100–200 veces por encima de lo normal). No obstante, el estándar para confirmar el diagnóstico es la detección por análisis genéticos de la mutación del gen de la distrofina en una muestra de sangre o, si fuera preciso, la biopsia muscular (muestra signos de distrofia y ausencia total de distrofina).

Tratamiento

Actualmente **no se dispone de tratamiento curativo** para la DMD, por lo que el tratamiento sintomático es de tipo conservador, dirigido principalmente hacia el mantenimiento de

la fuerza muscular, la prevención del desarrollo de deformidades de la columna vertebral (fisioterapia y productos ortopédicos), el manejo de complicaciones respiratorias (ventilación asistida) y la prevención y tratamiento de alteraciones cardíacas (suele recurrirse al tratamiento con IECA para prevenir la insuficiencia cardíaca). La única opción farmacológica que ha demostrado reducir la progresión de la enfermedad son los **corticosteroides**: retrasan la disminución de la fuerza muscular y la funcionalidad (se traduce en una reducción del riesgo de escoliosis), y estabilizan la función pulmonar. No obstante, no modifican la evolución fatal de la enfermedad y los beneficios de su uso durante periodos largos pueden ser contrarrestados por sus efectos adversos a largo plazo.

La mayor “novedad” en el tratamiento específico de la DMD, que se autorizó de forma condicional en Europa por la EMA como medicamento huérfano en 2014 –aunque no está financiado ni comercializado de forma efectiva en España–, ha sido el **atalureno** (Translarna®) (**Figura 6**), aprobado para el tratamiento de la enfermedad debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina (que debe determinarse mediante pruebas genéticas), en pacientes ambulatorios de ≥ 2 años de edad. Es, de hecho, el primer medicamento autorizado expresamente para el tratamiento de DMD.

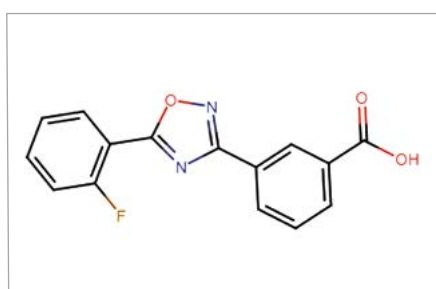
Una mutación sin sentido en el ADN tiene como resultado un codón –tripleto de bases nucleicas– de parada prematuro en el ARNm, que provoca la enfermedad al finalizar la traducción antes de que se genere una distrofina

funcional. Atalureno es un compuesto químico que permite al ribosoma ignorar la señal de parada prematura presente en el genoma de los pacientes con DMD y restaurar la traducción completa del ARNm (hasta el final de la cadena), lo que resulta en la formación de la proteína completa y funcional. Los estudios *in vitro* sugieren que puede ser importante la exposición continua a atalureno para maximizar su actividad, y que los efectos del principio activo sobre la lectura ribosómica de los codones de parada prematuros revierten poco después de la retirada del tratamiento.

Con dosis orales de 40 mg/kg/día, el atalureno ha demostrado cierta capacidad de retrasar el deterioro de la capacidad para caminar de los pacientes. En un ensayo clínico de 1 año de duración, utilizando como variable primaria de eficacia el conocido *test de los 6 minutos de marcha* o 6MWD (6 Minutes Walking Distance Test; distancia caminada en un plano durante 6 min), los pacientes tratados con atalureno recorrieron una media de 31,3 metros más que aquellos tratados con placebo. Asimismo, el grupo experimental mostró un menor deterioro de la marcha con el tiempo (los tratados con atalureno recorrían 12,9 m menos que un año antes vs. 44,1 m menos con placebo, respecto a los 350 m que caminaban al inicio).

Su perfil de seguridad es aceptable, siendo las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) las que afectan al tracto gastrointestinal: vómitos, diarrea, náuseas, cefalea, dolor abdominal alto y flatulencia; menos del 1% de los pacientes requieren suspender el tratamiento por este motivo. En general, las reacciones adversas son de intensidad leve o moderada y no se han notificado acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento en los pacientes tratados con atalureno. Sin embargo, en las investigaciones clínicas y en estudios post-autorización se ha observado otro efecto adverso, las fracturas óseas, las cuales, si ocurren en las extremidades inferiores, podrían llegar a acelerar la

Figura 6. Estructura química de atalureno.



pérdida de la deambulación debido a la inmovilización prolongada.

Para el *Informe de Posicionamiento Terapéutico* (AEMPS, 2017), las evidencias de eficacia son frágiles y no permiten confirmar que el tratamiento con atalureno incrementa la producción de distrofina muscular. En realidad, lo que el medicamento demostró es un efecto sobre la capacidad de ejercicio: un enlentecimiento de la progresión más que una mejora en sí de la marcha, que no parece trasladarse a un beneficio demasiado significativo para los pacientes en variables de interés para la vida diaria (aunque sí se observó una tendencia favorable) como fuerza muscular, velocidad en realizar determinadas tareas, tiempo en silla de ruedas o caídas sufridas durante un día. Resulta difícil estimar la relevancia clínica⁸ de la diferencia encontrada (31,3 m), dada la poca especificidad de la variable utilizada (el test de los 6 Minutos), su influencia por factores externos distintos a los musculares (efecto aprendizaje, motivación, fatiga, capacidad pulmonar y cardíaca, etc.) y la ausencia de una referencia previa claramente establecida. No se ha demostrado ningún efecto sobre el curso y la progresión de la enfermedad, ni se dispone de datos sobre el efecto de atalureno en las fases más avanzadas de la DMD y, por ello, su uso no está recomendado en los pacientes sin capacidad de deambulación. Tampoco ha sido posible identificar ningún subgrupo de pacientes con plausibilidad biológica para señalarlos como mejores candidatos al tratamiento con este medicamento.

Y, sobre todo, el ensayo confirmatorio (estudio 20) que debía ratificar la autorización condicional de atalureno por la EMA no dispuso las incertidumbres relativas al efecto de atalureno, por lo que la autorización del medicamento permanece condicionada a la realización de un nuevo estudio en el que se obtengan datos de eficacia

comparados con placebo durante 18 meses, seguidos de otros 18 meses de extensión en una fase abierta. En cualquier caso, conviene recordar que la indicación autorizada representa un pequeño subgrupo de los enfermos de esta patología⁹ (no superior al 15%), no estando indicado, como consecuencia de su mecanismo de acción, en pacientes con DMD causada por otras mutaciones diferentes a las sin sentido. Se mantiene, por tanto, una clara laguna terapéutica en esta patología.

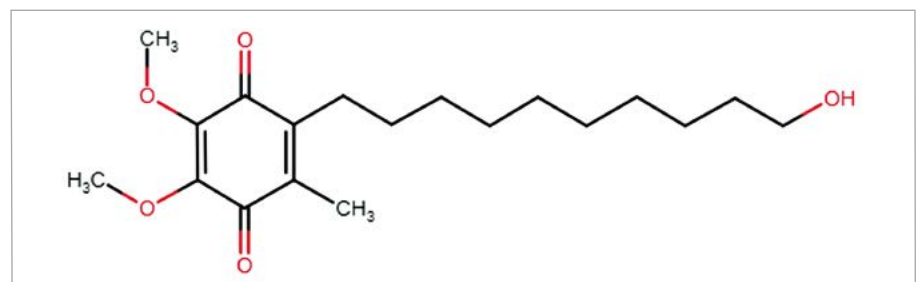
Por otra parte, también hay que hacer mención a la **idebenona** o hidroxiquinona (**Figura 7**), una forma metabólicamente más estable de la ubiquinona (también conocida como ubidecarenona o coenzima Q10), una 1,4-benzoquinona presente en las mitocondrias de las células humanas, donde es un componente natural de la cadena de transporte de electrones y participa en los procesos de óxido-reducción en la respiración celular anaeróbica, que generan energía en forma de ATP. La idebenona fue desarrollada con el objetivo de reducir de forma persistente el estrés oxidativo en el corazón y el tejido muscular de los pacientes con patologías del tipo Duchenne, para evitar la formación del tejido fibroso. De esta manera, parte de la patología cardíaca que se aprecia en los pacientes adolescentes podría ser retrasada o incluso evitada, y la calidad de su músculo esquelético podría mantenerse durante más tiempo (Cuéllar, 2018).

Sobre esa hipótesis, se desarrolló un ensayo clínico -estudio DELOS- de

fase 3 y multicéntrico (en Bélgica, Alemania, Holanda, Suiza, Francia, Suecia, Austria, Italia, España y Estados Unidos), que aleatorizó a 64 pacientes con DMD de edades comprendidas entre los 10 y los 18 años, quienes recibieron idebenona (300 mg/8 h) o placebo por vía oral durante 52 semanas (1 año). Los resultados (Buyse *et al.*, 2015) ponen de manifiesto que la idebenona atenuó significativamente la reducción del flujo espiratorio máximo (FEM) como porcentaje del predicho (FEM%p) desde el inicio hasta la semana 52, con una diferencia media de 6 puntos porcentuales frente a placebo. También tuvo un efecto significativo sobre el FEM (l/min) y el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1). El efecto de la idebenona sobre la función respiratoria fue similar entre los pacientes con o sin uso previo de corticosteroides, siendo su uso seguro y bien tolerado, con tasas de eventos adversos similares a los del grupo placebo. Destacaron por su frecuencia: nasofaringitis y dolor de cabeza (25% y 19%, respectivamente, con idebenona vs. 26% y 21% con placebo); la diarrea (transitoria y leve) fue más frecuente en el grupo de idebenona que en el grupo placebo (25% vs. 12%).

Recientemente se divulgaban los resultados de un análisis retrospectivo (estudio SIROS; Servais *et al.*, 2020) de los datos de la función respiratoria a largo plazo de 18 pacientes que completaron el estudio DELOS, y que posteriormente recibieron idebenona (900 mg/día) en programas de acceso expandido, y en ausencia de co-tratamiento

Figura 7. Estructura química de idebenona.



8 El hecho de que la significación estadística se alcanzara solo cuando los datos basales de dos pacientes fueron reemplazados en el análisis (un re-análisis *post-hoc*) por valores previos cuestiona aún más la robustez de los resultados.

9 La compañía comercializadora estimó que el número de pacientes susceptibles de ser tratados con este medicamento en Europa sería de aproximadamente 860.

corticoideo. Este estudio demostró que el efecto beneficioso observado previamente para idebenona en la reducción de la tasa de disminución de la función respiratoria se mantuvo hasta los 6 años de tratamiento (la media de exposición al fármaco en todos los pacientes fue de 4,2 años). Los resultados revelaban que la tasa anual de caída de la capacidad vital forzada (CVF%p) se reducía en aproximadamente la mitad: desde -7,4% en los periodos sin tratamiento a -3,8% en los periodos de tratamiento con idebenona (N= 11). De forma similar, el cambio anual en el FEM%p era de -5,9% en los periodos sin tratamiento y se reducía a -1,9% en los periodos con el fármaco (N= 9). Esos efectos se mantuvieron durante varios años, sugiriendo también un posible beneficio sobre la tasa de eventos adversos broncopulmonares, el tiempo hasta una caída del 10% de la CVP%p o el riesgo de hospitalización por causa respiratoria. Aunque la evidencia no es de alta calidad (clase IV), estos resultados apoyan el efecto modificador de la idebenona sobre la DMD mostrado en los ensayos clínicos.

Si bien el laboratorio comercializador ha presentado su solicitud a la EMA en 2019, por el momento idebenona no ha sido autorizada como medicamento en esta indicación (está en proceso de evaluación por el CHMP), y en Europa solo ha sido aprobada en 2018 para el tratamiento de la alteración visual en adolescentes y adultos con Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (Raxone®). No obstante, en algunos países como Reino Unido, las agencias reguladoras nacionales (MHRA) permiten el acceso temprano a idebenona en pacientes con DMD y disminución de la función respiratoria que no están tomando glucocorticoides.

Por último, se debe recordar el caso de **eteplirsén** (Exondys®), que fue autorizado en 2016 mediante un proceso acelerado por la FDA para su uso en EE.UU. para el tratamiento de pacien-

tes con DMD y mutación confirmada del gen DMD susceptibles de suprimir el ensamblaje del exón 51 (solo en torno al 13% de pacientes serían susceptibles de beneficiarse del fármaco). Sin embargo, la EMA ha rechazado su autorización de comercialización en la UE en 2018 por la falta de evidencia¹⁰. Se trata de un oligonucleótido antisentido formado por una cadena de 30 nucleótidos –con la secuencia CTC-CAACATCAAGGAAGATGGCATTCT– que funciona interfiriendo el proceso de *splicing* del ARN y eliminando el exón 51 mutado que provoca la síntesis de la proteína distrofina anómala.

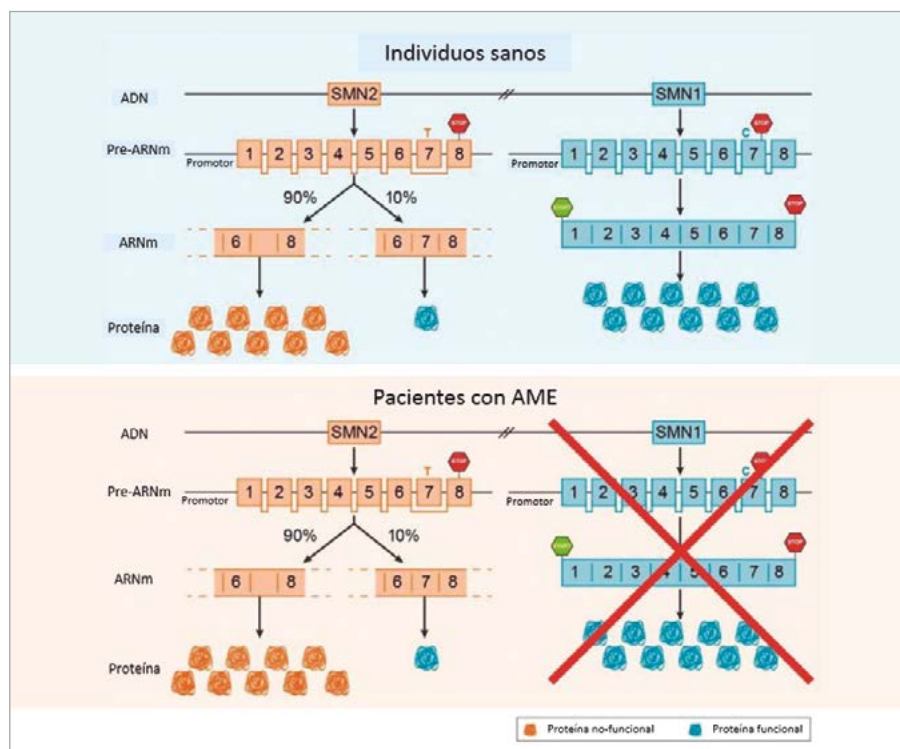
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Bajo el término atrofia muscular espinal (AME) se engloban las ENM caracterizadas por la **degeneración de las motoneuronas** del asta anterior de la médula espinal, lo que provoca la falta de transmisión del impulso nervioso y, por tanto, la

falta de estímulo al músculo inervado, con la consiguiente **debilidad y atrofia progresiva de los músculos voluntarios**, de predominio proximal y de un amplio espectro de gravedad.

La AME se debe a **alteraciones en el gen del cromosoma 5** (región 5q13) **que codifica la proteína de supervivencia de motoneuronas** (proteína SMN). Cada uno de los alelos de este gen codifica al menos 2 variantes de la proteína, SMN1 y SMN2. SMN1 da lugar a una proteína completa y funcional, si bien el 95-98% de los pacientes presentan ausencia en homocigosis de dicho gen (detectable por estudio molecular del exón 7 y que confirma genéticamente el diagnóstico de AME). Por su parte, el gen SMN2 presenta pequeñas diferencias que conllevan la supresión del ensamblaje del exón 7 en la mayoría de los transcritos del SMN2 (60-90%) y da lugar a una proteína incompleta y parcialmente funcional (en un 10-40% de la función normal según los distintos tejidos) (**Figura 8**).

Figura 8. Base genética de la atrofia muscular espinal. Adaptada de (EMA, 2017b).



10 EPAR disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/exondys-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf.

Tabla 3. Tipos de atrofia muscular espinal.

Tipo	Inicio y pronóstico	Frecuencia	Características
0	Inicio: prenatal. Muy grave. Supervivencia: 2-3 meses.	-	Puede manifestarse con artrogriposis, cardiopatía y trastornos vasculares que evoluciona a la muerte en pocas semanas. Los pacientes cuentan con solo 1 copia del gen <i>SMN2</i> .
I o enfermedad de Werdnig-Hoffmann (Forma infantil)	Inicio: antes de los 6 meses. Muy grave. Supervivencia: 2-3 años (< 2 años en el 80% de casos).	50-60% de los casos de AME	Los niños presentan debilidad muscular, arreflexia e hipotonía generalizada (algunos pacientes no sostienen la cabeza y nunca consiguen la sedestación pasiva), sin compromiso sensitivo aparente. Los pacientes suelen tener 2 (o 3) copias del gen <i>SMN2</i> : este tipo de AME se subdivide en tipo IA, IB y IC según el tiempo de aparición de los síntomas, que se correlaciona con el número de copias de <i>SMN2</i> .
II o enfermedad de Dubowitz	Inicio: entre 6 y 18 meses. Grave. Supervivencia: 15-40 años (dos tercios de pacientes pueden llegar a adultos de 25 años).	30%	Los niños consiguen la sedestación pasiva pero no llegan a deambular, siendo las complicaciones respiratorias y la escoliosis los problemas más importantes. El pronóstico ha mejorado en los últimos años gracias a medidas proactivas y mejor manejo de las complicaciones mediante rehabilitación, cirugía para la escoliosis y la ventilación mecánica no invasiva. Los pacientes tienen 3 copias del gen <i>SMN2</i> en más del 80% de los casos.
III o enfermedad de Kugelberg-Welander o tipo juvenil	Inicio: después de los 18 meses. Leve. Mejor pronóstico cuanto más tarde se inicia.	10-20%	Los pacientes llegan a deambular y suelen alcanzar la edad adulta. Los que manifiestan más precozmente la enfermedad (< 3 años) pierden luego la capacidad de bipedestación y deambulación y necesitan más precozmente una silla de ruedas (tipo IIIa), mientras que si la enfermedad comienza con > 3 años (tipo IIIb) pueden mantener la deambulación más tiempo, incluso décadas. La gran mayoría de los pacientes presentan 3 o 4 copias del gen <i>SMN2</i> .
IV o AME del adulto	Inicio: después de los 30 años. Supervivencia: normal.	1-5%	Los pacientes tienen capacidad de caminar sin ayuda, y en general presentan una afectación clínica menos grave. Suelen tener 4 o más copias del gen <i>SMN2</i> .

El ser humano tiene un número variable de copias (de 0 a 8 copias) del gen *SMN2*: el número de copias del gen *SMN2* es un indicador importante –aunque no absoluto– de la gravedad de la enfermedad, pues los pacientes con mayor número de copias presentan una forma menos grave de la enfermedad, al resultar en una mayor cantidad de proteína normal, que compensa en cierta medida el déficit ligado a la alteración de *SMN1* (Kolb *et al.*, 2015).

Las variantes en el gen *SMN1* dan lugar a distintos tipos de enfermedad (Tabla 3), con diferentes manifestaciones y edad de inicio, en su mayoría con un patrón de herencia **autosómico recesivo**. Además de las recogidas en la tabla, existen otras variantes raras como la AME de tipo Finkel, similar a la IV, la AME congénita con artrogriposis o la enfermedad de Kennedy. En los casos más graves, la

afectación de los músculos respiratorios conduce a una muerte prematura, mientras que en los casos más leves puede alcanzarse la edad adulta, pero con una morbilidad importante. Los pacientes manifiestan debilidad muscular, temblores y espasmos. Entre las complicaciones frecuentes, cabe destacar en los niños una pobre ganancia ponderal e insuficiente. En todos los tipos puede manifestarse diferente grado de insuficiencia respiratoria, escoliosis y dificultades de sueño.

En conjunto, las AME constituyen la **segunda causa de enfermedad neuromuscular más común** (prevalencia cercana a 3 casos por 100.000 habitantes) tras la distrofia muscular de Duchenne, que afecta a ambos sexos por igual. A pesar de ser también una enfermedad rara, representa la **causa genética más frecuente de mortalidad infantil**, estimándose una incidencia aproximada de 1/5.000

nacidos vivos, y una frecuencia de portadores entre 1/40 a 1/60. Algunos autores estiman que, en España, entre 300 y 400 familias cuentan con algún miembro afectado.

La enfermedad produce un deterioro muy importante de la calidad de vida, no solo de la de los pacientes sino también de sus cuidadores. Ante la sospecha clínica, el **análisis genético** permite confirmar el diagnóstico, así como la identificación de familiares afectados durante la fase presintomática y la detección de portadores de la enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento de la AME depende del tipo y gravedad de la enfermedad y se basa fundamentalmente en la prevención y el **manejo de las consecuencias de la debilidad muscular e incluye**

soporte o cuidados respiratorios, nutricionales y de rehabilitación adaptados a las necesidades del individuo¹¹. La escoliosis –y las contracturas músculotendinosas– se tratará en función de la progresión de la curvatura, la dificultad respiratoria y la madurez ósea del paciente, mediante órtesis, terapia física y cirugía.

Los niños con AME de tipo I, II y, más raramente tipo III, sufren un deterioro progresivo de la función pulmonar, ante la que pueden bien no requerir soporte respiratorio, o bien precisar ventilación no invasiva o traqueotomía con ventilación mecánica y, en caso necesario, cuidados paliativos. En los niños con AME I y II, la disfunción bulbar impide la nutrición, por lo que la gastrectomía suele ser una opción a considerar de forma temprana. En los niños con AME de tipo III avanzada, este mismo fenómeno puede ser causa de estreñimiento, gastroparesia y reflujo gastroesofágico, situación esta última que puede llegar a ser letal. En líneas generales, aún a pesar de la optimización y estandarización de los cuidados de soporte, la debilidad muscular y la insuficiencia respiratoria son progresivas, resultando en una muerte prematura en las formas más graves y una morbilidad muy relevante en las formas que alcanzan la edad adulta.

Por tanto, hasta hace muy poco no existía ningún tratamiento específico (etiológico) para esta enfermedad. No obstante, es la ENM en la que la investigación farmacológica ha alcanzado mayores avances en los últimos años, materializados en la autorización por la EMA en 2017 de **nusinersén** (Spinraza[®], comercializado en España en 2018), aprobado como medicamento huérfano para el tratamiento de niños y adultos con AME 5q. La solución del medicamento (12 mg/5 ml) se administra por vía intratecal (mediante punción lumbar) previa extracción del mismo volumen a inyectar de líquido cefalorraquídeo; se administran 3 dosis

de carga cada 14 días y una cuarta a los 35 días de la última, seguida de dosis de mantenimiento cada 4 meses.

Se trata de un oligonucleótido antisentido constituido por 18 nucleótidos uniformemente modificados en la posición 2' de la molécula de ribosa, donde cada uno de ellos tiene un grupo 2-metoxietilo (-OCH₂CH₂OCH₃). Los nucleótidos están unidos entre sí por un puente fósforo-tioato sódico (-O-P[O][SNa]-O-) y varios de ellos están metilados (Me), siendo la secuencia completa¹² del nusinersén: 5'-Me^UMe^CCA^{Me}C^{Me}U^{Me}UCA^{Me}UAA^{Me}UG^{Me}C^{Me}UGC-3. Actúa mediante su unión específica –por complementariedad de secuencias– y bloqueo de la región del intrón 7 que aloja un inhibidor o silenciador del proceso de corte y ensamblaje intrónico (el ISS-N1) del pre-ARNm del SMN2: desplaza los factores de corte y empalme e incrementa así la proporción de inclusión del exón 7 en los transcritos del RNAm del SMN2, que permite la síntesis de una proteína SMN de longitud completa y funcional, deficiente en AME. Aunque con una alta variabilidad en la respuesta, nusinersén ha demostrado un efecto positivo en las AME de tipo I en cuanto a la función motora, respiratoria y la supervivencia. Los pacientes que más se benefician parecen ser aquellos con menor evolución de la enfermedad y de menor gravedad, y los pacientes pre-sintomáticos con 2 o 3 copias del gen SMN2 (AEMPS, 2018).

Previamente a su autorización por parte de la EMA, la eficacia y la seguridad clínicas de nusinersén fueron adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada mediante dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con simulacro de administración. El medicamento fue administrado por vía intratecal mediante un bolo lento (1-3 min) utilizando una aguja de anestesia espinal, insertándola mayoritariamente en el espacio intervertebral L3/L4 (o

un espacio por encima o por debajo, en algunos casos). La simulación de administración en los pacientes del grupo de control se hizo mediante la punción superficial con la aguja, sin inyectar ningún contenido, en el mismo espacio intervertebral que en los pacientes tratados con el medicamento.

El primero de los estudios, el ensayo ENDEAR (Finkel *et al.*, 2017) se llevó a cabo en un total de 122 pacientes con AME tipo I (recién nacidos), de los que 81 recibieron el tratamiento y los otros 41 fueron sometidos a la simulación. La dosis empleada fue de 12 mg, salvo en los niños menores de 2 años, que recibieron dosis ajustadas a su edad; se realizaron cuatro dosis de carga, los días 1, 15, 29 y 64, seguido de dosis de mantenimiento cada 4 meses, hasta totalizar 10 meses de tratamiento. Las variables principales fueron la tasa de respondedores según la escala *Hammersmith Infant Neurological Examination* (cualquier paciente que tuviera una mejora en la puntuación de más categorías –8 totales– de las que empeorasen) y la supervivencia libre de eventos, esto es, el tiempo hasta la muerte o el uso de ventilación asistida permanente (entendiendo ésta como la realización de una traqueotomía o la necesidad de ≥ 16 h/día de ventilación mecánica durante ≥ 21 días, en ausencia de un evento reversible agudo). Como variables secundarias de eficacia se determinaron la supervivencia global, la tasa de respondedores según otras escalas neurológicas como la CHOP INTEND (escala del test de trastornos neuromusculares en infantes del Hospital de Niños de Filadelfia) o la de respondedores a la prueba del grado de inervación CMAP (*Compound Muscle Action Potential*).

En el análisis final, un porcentaje significativamente más alto de recién nacidos en el grupo de nusinersén que en el grupo control tuvo una respuesta motriz (51 vs. 0%), y la probabilidad de la supervivencia libre de eventos fue

11 La optimización de ese tratamiento de soporte, con el uso sistemático de ventilación no invasiva, manejo de las secreciones y técnicas de mejora de la tos y las medidas nutricionales han permitido mejorar la supervivencia de los pacientes con AME tipo I, sin que ello haya significado una ganancia en el desarrollo motor.

12 U: ácido uridílico; C: ácido citidílico; A: ácido adenílico; y G: ácido guanidílico.

significativamente mayor en el grupo nusinersén que en el grupo control (*hazard ratio* o cociente de riesgos para la muerte/ventilación asistida permanente HR= 0,53; p= 0,005). Entre las variables secundarias, la probabilidad de supervivencia global fue mayor en el grupo de nusinersén que en el grupo control (tasa de riesgo de muerte= 0,37; p= 0,004), la tasa de respondedores según CHOP INTEND fue del 71 vs. 3%, mientras que en la prueba CMAP fue del 36 vs. 5%. Los lactantes con una duración de enfermedad más corta fueron más propensos a beneficiarse del nusinersén que los que tenían una duración más larga.

El segundo estudio, el ensayo CHERISH (Mercuri *et al.*, 2018) fue realizado en 126 niños con AME que presentaron síntomas después de los 6 meses de edad (AME de inicio tardío tipo II o III). De nuevo, éstos fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir administración intratecal de nusinersén (12 mg) o un procedimiento simulado (grupo de control) los días 1, 29, 85 y 274. La variable principal fue la variación desde el inicio en la puntuación *Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded* (HFMSE¹³) a los 15 meses de tratamiento. Las variables secundarias incluyeron el porcentaje de niños con un aumento clínicamente significativo desde el inicio en la puntuación HFMSE (≥ 3 puntos, que indica mejoría en al menos dos capacidades motoras).

En el análisis intermedio pre-especificado, hubo un aumento medio desde el inicio hasta el mes 15 en la puntuación HFMSE en el grupo nusinersén de 4,0 puntos y una disminución media en el grupo control de -1,9 puntos, con una diferencia significativa entre grupos que favorece a nusinersén (5,9 puntos; IC_{95%} 3,7-8,1; p< 0,001); este resultado provocó la terminación anticipada de la prueba. Los resultados del análisis final fueron consistentes con los resultados del análisis intermedio. En

el análisis final, el 57% de los niños en el grupo nusinersén en comparación con el 26% en el grupo control tuvo un aumento desde el inicio hasta el mes 15 en la puntuación HFMSE de al menos 3 puntos (p< 0,001).

Desde el punto de vista de la seguridad, la incidencia y la gravedad de los eventos adversos descritos en los ensayos pivotaes fueron similares en los dos grupos (nusinersén y control). La mayoría de los reportados en los pacientes tratados con nusinersén fueron consistentes con la naturaleza y la frecuencia de los eventos típicamente asociados a la propia enfermedad; de hecho, los pacientes pediátricos pre-sintomáticos tratados con nusinersén experimentaron menos eventos adversos que los pacientes sintomáticos. Además, la mortalidad en los grupos de pacientes infantiles tratados fue, aproximadamente, la mitad que en los pacientes de los grupos control.

Los eventos adversos reportados en al menos un 20% de los pacientes fueron infecciones del tracto respiratorio superior (30% con nusinersén vs. 22% en los controles), distrés respiratorio (26% vs. 29%), neumonía (29% vs. 17%), insuficiencia respiratoria (25% vs. 39%), atelectasia (23% vs. 29%), insuficiencia respiratoria aguda (14% vs. 24%), infección viral del tracto respiratorio superior (10% vs. 17%), reducción de la tasa de saturación de O₂ (13% vs. 24%), tos (11% vs. 20%), fiebre (56% vs. 59%), estreñimiento (35% vs. 22%), vómitos (18% vs. 20%), reflujo gastroesofágico (13% vs. 20%) y disfagia (11% vs. 20%). En torno al 6% de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-nusinersén durante el tratamiento, aunque no se relacionó en ningún caso con una afectación de la respuesta clínica, de la seguridad o del perfil farmacocinético del fármaco (Cuéllar, 2018b).

En definitiva, en el momento de su autorización existían –y aún hoy permanecen– ciertas incertidumbres sobre la

magnitud de la eficacia de nusinersén, habida cuenta de que en torno a la mitad de los pacientes no presentan mejoría y las mejorías alcanzadas podrían llegar a ser muy discretas; además, no se han estudiado pacientes con AME de tipo 0, cuya afección es extremadamente grave, en quienes la posibilidad de obtener un beneficio clínicamente relevante con el fármaco puede ser muy reducida. En las AME de tipo II y III nusinersén ha confirmado un beneficio sobre la función motora (mayor en pacientes con menor evolución de la enfermedad y menor gravedad), sin establecerse definitivamente la mejora de la supervivencia. En cualquier caso, a falta de una mejor caracterización clínica, no cabe duda de que con su incorporación al arsenal terapéutico nos encontramos ante un medicamento auténticamente innovador por ser el primer tratamiento que actúa sobre el fundamento genético de la AME 5q, que abre una puerta a la esperanza para los pacientes y sus familias.

Más recientemente se han divulgado los resultados de un análisis intermedio del estudio NURTURE (Darryl *et al.*, 2019), un ensayo de fase 2, multicéntrico, abierto y de un único brazo, que está aún en marcha y evalúa la eficacia y seguridad de nusinersén en pacientes presintomáticos. Se incluyeron un total de 25 lactantes con diagnóstico genético confirmado de AME de menos de 6 semanas de edad en los que se consideró muy probable el desarrollo de AME tipo I o II en base al número de copias de SMN2 (15 de ellos tenían 2 copias y 10 tenían 3 copias) e historia familiar (hermanos afectados). De manera interesante, con una mediana de seguimiento de casi 3 años (la mediana de edad de los pacientes era de 34,8 meses, sobrepasando de largo el periodo de inicio esperado de los síntomas de AME tipo I o II), se ha demostrado que nusinersén aporta en esos pacientes un beneficio clínico muy significativo, con tasas de supervivencia del 100%;

13 Las puntuaciones de HFMSE están en el rango de 0 a 66, y las más altas indican una mejor función motora.

—La AME es la patología neuromuscular con mayor progreso terapéutico en los últimos años—

todos los pacientes podían sentarse sin ayuda, ninguno necesitaba ventilación permanente (no se había practicado ninguna traqueotomía y solo 4 pacientes con 2 copias de SMN2 necesitaron soporte respiratorio durante ≥ 6 h/día durante ≥ 7 días consecutivos, iniciado durante enfermedades agudas reversibles) y casi todos (88%) podían caminar de forma independiente. Respecto a la seguridad, 8 de los niños (32%) tuvieron eventos adversos considerados posiblemente relacionados con nusinersén por los investigadores, sin identificarse problemas de seguridad diferentes a los ya conocidos para el fármaco.

Por otro lado, dado que los datos clínicos para adolescentes y adultos con AME son escasos, se deben destacar los resultados publicados de un estudio observacional con la cohorte más amplia hasta la actualidad de pacientes no pediátricos con AME –de inicio tardío– tratados con nusinersén en la práctica clínica real. El estudio (Hagenacker *et al.*, 2020), realizado en 10 centros hospitalarios de Alemania, incluyó un total de 173 pacientes de entre 16 y 65 años de edad con AME 5q genéticamente confirmada con una delección homocigótica de los exones 7, 8 o ambos (AME tipo I) o con mutaciones heterocigotas compuestas (AME tipos II y III); todos ellos fueron tratados con nusinersén durante un periodo mínimo de 6 meses, siendo posteriormente seguidos hasta los 14 meses. Solo 139 pacientes fueron elegibles para el análisis de datos en tres puntos temporales: a los meses 6 (N=124), 10 (N= 92) y 14 (N= 57).

Los resultados demuestran un beneficio significativo en la función motora con el tratamiento con nusinersén,

manifestado en las puntuaciones medias de la escala validada HFMSE –variable primaria–, que aumentaron notablemente en comparación con el valor basal a los 6 meses (diferencia media de 1,73 puntos; IC_{95%} 1,05-2,41; $p < 0,0001$), a los 10 meses (diferencia de 2,58 puntos; IC_{95%} 1,76-3,39; $p < 0,0001$) y a los 14 meses (diferencia de 3,12 puntos; IC_{95%} 2,06-4,19; $p < 0,0001$). Además, se observaron mejoras clínicamente relevantes (aumento ≥ 3 puntos) en las puntuaciones de HFMSE en el 28% de los pacientes evaluados a los 6 meses, el 35% a los 10 meses y el 40% a los 14 meses. Los autores indican que el beneficio, sobre todo en términos de recuperación de la movilidad de los brazos (que permite una mejor realización de tareas cotidianas) era mayor cuanto antes se iniciaba el tratamiento. Al final del seguimiento, los efectos adversos más frecuentes descritos en el total de pacientes fueron dolor de cabeza (35%), dolor de espalda (22%) y náuseas (11%), sin reportarse eventos adversos graves.

Todo lo anterior refuerza la idea de que cuanto más temprano sea el tratamiento con nusinersén (óptimamente antes del inicio de las manifestaciones de AME o inmediatamente después de su diagnóstico), mayor puede ser el beneficio clínico obtenido por los pacientes, también en adolescentes y adultos, pese a que inevitablemente se observará una disminución funcional progresiva a lo largo del curso de la enfermedad. El creciente interés en el cribado neonatal podrá implicar grandes avances en el tratamiento de esta patología, permitiendo establecer el diagnóstico genético de AME en lactantes presintomáticos e iniciar el tratamiento inmediatamente después.

Por último, pero no menos importante, hay que hacer mención a la autorización –condicional (sujeta a la posibilidad de obtener más información)– en Europa, en mayo de este mismo año 2020, de **onasemnogén abeparvovec** (Zolgensma®, no comercializado aún de forma efectiva en España), el primer medicamento de **terapia génica** y quizá el más revolucionario en el campo de las ENM, que ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con diagnóstico clínico de AME tipo I y una mutación bialélica en el gen SMN1, y de pacientes con AME 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2. Se trata de una terapia génica diseñada para introducir una copia funcional del gen de supervivencia de las motoneuronas SMN1 en las células transducidas, lo que supone un abordaje directo de la causa de esta enfermedad monogénica: al proporcionar una fuente alternativa de expresión de la proteína SMN en las motoneuronas, se espera que fomente la supervivencia y la función de las motoneuronas transducidas. Se administra en una dosis única por infusión intravenosa.

Producido mediante la tecnología del ADN recombinante en células embriónicas de riñón humano, el medicamento consta de un vector basado en el virus adenoasociado serotipo 9 (AAV9) recombinante, no replicante, que contiene el ADNc del gen SMN humano bajo el control del promotor híbrido de potenciador de citomegalovirus (CMV)/promotor de β -actina de pollo. Se ha planteado que, gracias a la cápside del AAV9, el fármaco tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y transducir las motoneuronas con el gen SMN1 humano estable y plenamente funcional, el

cual está diseñado para residir como un episoma de ADN en el núcleo de las células transducidas y se espera que se exprese en forma estable por un periodo prolongado en las células posmitóticas. El transgén se introduce en las células diana como una molécula bicatenaria autocomplementaria, y su expresión es impulsada por un promotor constitutivo (híbrido de β -actina de pollo potenciada por citomegalovirus) que provoca la expresión continua y sostenida de la proteína SMN (AEMPS, 2020).

Entre los estudios que han sustentado su autorización destaca el ensayo CL-101 (estudio START), un estudio de fase 1 en 12 pacientes (0,9-7,9 meses de edad, 2,6-8,5 kg) con AME tipo I a quienes se les administró onasemnogén abeparvovec en forma de perfusión intravenosa única. A los 14 y a los 24 meses de edad, todos los pacientes tratados estaban libres de acontecimientos (sobrevivían sin necesidad de ventilación permanente), frente al 25% y menos del 8% estimados en esos dos puntos temporales en base a la historia natural de la enfermedad. A los 24 meses de seguimiento, 10 de 12 pacientes¹⁴ eran capaces de sentarse sin apoyo durante ≥ 10 segundos, 9 pacientes podían sentarse sin apoyo por ≥ 30 segundos y 2 pacientes podían estar de pie y caminar sin asistencia, y solo 1 de los 12 pacientes no controlaba la cabeza, siendo esta la meta motora máxima antes de los 24 meses de edad. Actualmente, 10 de los 12 pacientes continúan en seguimiento en un estudio a largo plazo durante un máximo de 5,7 años después de la administración, habiendo todos mantenido sus funciones motoras alcanzadas e incluso logrando nuevas metas como estar de pie con asistencia y caminar solos.

Por otra parte, el estudio CL-303 (STRIVE) fue un estudio de fase 3, de un solo brazo y abierto, en el cual 22

pacientes (0,5-5,9 meses de edad) con AME tipo I y 2 copias del gen SMN2 recibieron por vía intravenosa la dosis terapéutica de onasemnogén abeparvovec (1,1 genomas vectoriales/kg). A los 14 meses de edad, la supervivencia sin acontecimientos fue del 90,9% (IC_{95%} 79,7-100), con solo 3 pacientes que discontinuaron el estudio, 2 de ellos por muerte o necesidad de ventilación permanente. Para los 14 pacientes (64%) que alcanzaron el hito motor de sedestación independiente por un mínimo de 30 segundos, la mediana de edad al momento de alcanzarlo por primera vez fue de 12,5 meses; 13 pacientes seguían cumpliendo en la visita de 18 meses (criterio de valoración co-primario, $p < 0,0001$). Conviene subrayar que, en base a la historia natural de la enfermedad, no se esperaría que los pacientes que habían cumplido los criterios de incorporación al estudio pudieran alcanzar la capacidad de sentarse sin apoyo. También destaca la meta de control de la cabeza, que fue cumplida por el 85% de los pacientes (17/22) en una mediana de 6,8 meses.

Otros resultados reseñables del estudio STRIVE fueron los siguientes: 1 paciente (4,5%) pudo caminar con ayuda a los 13 meses de edad, 6 pacientes (27%) lograron el control de la cabeza como meta motora máxima antes de la visita final del estudio a los 18 meses de edad y solo 3 pacientes (14%) no lograron ningún hito motor. Además, si bien no hubo una correlación clara con el logro de metas motoras, se observaron mejoras notables en la función motora según la medición en la escala del test CHOP-INTEND: 21 pacientes (96%) alcanzaron una puntuación CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 (64%) de ellos con una puntuación CHOP-INTEND ≥ 50 , y 5 (23%) de ellos con ≥ 60 puntos. Según la historia natural de la AME tipo I, los pacientes casi nunca alcanzan una puntuación CHOP-INTEND ≥ 40 (Hoy, 2019).

Finalmente, también se está evaluando esta terapia génica en el estudio CL-304, un ensayo de fase 3 aún en curso, abierto, multicéntrico y multinacional, y de un solo brazo, que incluye a pacientes neonatos pre-sintomáticos de hasta 6 semanas de edad con 2 copias del gen SMN2 (cohorte 1, N= 14) o 3 copias (cohorte 2, N= 15). Por ahora, se han divulgado los resultados en la última visita del estudio, a fecha del último día del año 2019 (AEMPS, 2020):

- En la cohorte 1, todos los pacientes (de entre 6 y 18,6 meses de edad) estaban vivos y sin ventilación permanente tras un promedio de 10,5 meses en el estudio; 8 pacientes lograron sedestación independiente por un mínimo de 30 segundos, con 7 de ellos (88%) habiéndolo logrado antes de los 9,2 meses de edad (el percentil 99° para este hito). Además, 4 pacientes alcanzaron la meta de caminar solos (29%) y 12 pacientes (86%) obtuvieron puntuaciones CHOP-INTEND ≥ 60 .
- De forma similar, todos los pacientes de la cohorte 2 (de entre 3,3 y 15,1 meses de edad) estaban vivos y sin ventilación permanente tras un promedio de 8,7 meses en el estudio; 10 de los pacientes (67%) pudieron sentarse sin apoyo por un mínimo de 30 segundos, 4 pacientes (27%) lograron estar de pie solos sin apoyo por un mínimo de 3 segundos, y 2 pacientes (13%) caminaron un mínimo de 5 pasos de forma independiente. En esta cohorte, el seguimiento de los pacientes es aún breve como para comparar su desarrollo clínico con la historia natural de la AME, que en pacientes con 3 copias de SMN2 tiene una presentación clínica heterogénea, no siendo posible sacar conclusiones definitivas sobre el beneficio en esta subpoblación.

Con respecto a su perfil de seguridad, onasemnogén abeparvovec parece

¹⁴ Es importante destacar que 4 de los 10 pacientes recibieron tratamiento concomitante con nusinersén en algún punto durante el estudio a largo plazo, por lo que el mantenimiento de la eficacia y las metas alcanzadas no pueden atribuirse exclusivamente a la terapia génica en todos los pacientes, si bien el hito motor de estar de pie con asistencia fue logrado por primera vez por 2 pacientes que no recibían nusinersén.

relativamente bien tolerado. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia tras su administración fueron el aumento transitorio (> 2 veces el límite superior de la normalidad) de transaminasas hepáticas (12,4 %) y vómitos (8,2%), seguidos de pirexia. Las alteraciones hepatobiliares no parecen relacionarse con ictericia, elevaciones de bilirrubina u otras manifestaciones, y se resolvían sin secuelas clínicas con la administración de prednisona (en los casos en que se consideró necesario). Se han observado casos autolimitados de trombocitopenia (4,1%), más prominentemente durante la primera semana tras la infusión, y aumentos de los niveles de troponina I cardiaca (3,1%), no relacionados con otras manifestaciones. La inmunogenicidad del fármaco (respuesta al vector viral) tampoco parece clínicamente relevante.

A la vista de todo lo anterior, resulta indudable el beneficio clínico con esta novedosa terapia y, aunque no pueda confirmarse como una opción curativa (los seguimientos son aún cortos), transforma muy notablemente la evolución de la enfermedad. Además, se sigue evaluando en ensayos clínicos en marcha, algunos de los cuales incluyen pacientes con afectación basal grave, que permitirán en un futuro caracterizar en mayor detalle la eficacia y seguridad del fármaco. Se abre así una puerta muy prometedora a la introducción de futuras terapias génicas (y otros medicamentos de terapia avanzada) que puedan aportar una esperanza de curación a medio plazo de algunas enfermedades neuromusculares monogénicas. Ya se están investigando algunas de ellas, por ejemplo, frente a la distrofia muscular de Duchenne.

Con la comercialización en 2019 de onasemnogén abeparvovec en Estados Unidos, donde el laboratorio comercializador fijó un precio del medicamento superior a los 2,1 millones de dólares, se abrió un intenso debate sobre cuestiones farmacoeconómicas. Sin entrar en profundidad en este tema, sí que conviene hacer referencia a un estudio publicado recientemente (Malone *et al.*, 2019), en el que los

autores estimaron el coste ratio-efectividad incremental (RCEI) del nuevo fármaco frente a la otra opción de tratamiento de AME, nusinersén, mediante un modelo de Markov que simulaba –desde la perspectiva del pagador– la evolución a lo largo de la vida de una cohorte de niños diagnosticados de AME tipo I antes de los 6 meses (antes de requerir ventilación), que eran tratados con una de las dos alternativas evaluadas en adición al tratamiento de soporte habitual. Se asumió que los efectos de onasemnogén abeparvovec se mantienen el resto de la vida mientras que con nusinersén el efecto solo continúa mientras dura el tratamiento.

Considerando el coste de los medicamentos y sus regímenes posológicos, así como los costes derivados de su administración, las consultas médicas, hospitalizaciones, cirugías, etc., los resultados mostraban una supervivencia del 50% a los 35 años con la terapia génica y del 50% a los 3 años con nusinersén. El coste medio por paciente tratado con onasemnogén abeparvovec se estimó en 4.214 millones de \$ (si se consideraba un precio del medicamento de 2,5 millones de \$), el cual se asociaba a 37,2 años de vida ganados (AVG) y 19,81 años de vida ajustados por calidad (AVAC). Por su parte, el coste medio por paciente en tratamiento con nusinersén era de 6.316 millones de \$, que se asociaba a 9,68 AVG y 7,11 AVAC, siendo el resultado de la eficiencia (RCEI) dominante para la terapia génica. Si se considera que en España el coste anual por paciente tratado con nusinersén es de aproximadamente 400.000 €, se entiende que la nueva terapia génica (de administración única) puede constituir una alternativa terapéutica eficiente cuando se comercialice, si bien presenta aún incertidumbres asociadas respecto a los resultados clínicos a largo plazo. Es de esperar que, dado el caso, las medidas sobre su financiación se aparten de las convencionales y sigan la ruta de las establecidas para su competidor nusinersén, para el cual se han establecido criterios de inicio, seguimiento y discontinuación en un

protocolo farmacoclínico, así como la necesidad de llevar un registro de los pacientes tratados para todo el sistema nacional de salud.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Las enfermedades neuromusculares como grupo, y, por extensión, las patologías neurológicas degenerativas –aún sin cura–, tienen una extraordinaria importancia clínica y un enorme impacto socioeconómico, que desborda los datos meramente estadísticos, dadas sus implicaciones personales y sociales; las ENM se consideran especialmente graves e impactantes porque muchas de ellas afectan a la movilidad de niños en las etapas iniciales de su vida y pueden determinar una esperanza de vida muy limitada.

Habida cuenta del carácter hereditario o de la etiología desconocida de muchas ENM, las posibilidades de actuación sobre su prevención primaria están bastante restringidas. El papel del farmacéutico como profesional sanitario tiene el múltiple cometido de colaborar activamente tanto en la educación sanitaria a los pacientes y familiares/cuidadores, la colaboración para el diagnóstico precoz y su participación proactiva en el proceso terapéutico. La vertiente social en el abordaje de estas ENM es especialmente relevante si se considera que el elevado grado de dependencia de los pacientes no se limita a las fases más avanzadas de la enfermedad. Al desgaste físico que impone la atención más inmediata, junto con el tiempo dedicado a ésta, en los cuidadores se une otro desgaste de peores consecuencias, el emocional, que en el caso de algunas ENM puede llegar a ser especialmente grave.

Dadas las particularidades de las patologías citadas en este informe, todos los pacientes con confirmación diagnóstica van a estar en tratamiento crónico mayoritariamente en el ámbito ambulatorio (pudiendo requerir ingresos hospitalarios frecuentes) y,

con seguridad, van a ser tratados con más de un fármaco para manejar los síntomas más molestos, siendo en ese caso la adherencia terapéutica un pilar fundamental con influencia en su calidad de vida. En ese contexto, la proximidad y accesibilidad del farmacéutico para los pacientes permite que pueda ejercer una labor asistencial activa a través de los **Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales**.

Participando del equipo multidisciplinario necesario para el abordaje individualizado de un paciente con ENM, el farmacéutico comunitario, en colaboración con los especialistas del ámbito hospitalario, participará decisivamente en la consecución de los objetivos terapéuticos, facilitando la disponibilidad de los medicamentos usados en el tratamiento sintomático (por ejemplo, corticosteroides, anticolinesterásicos, etc.), con claras implicaciones en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud, si bien es cierto que los más modernos tratamientos etiológicos (atalureno, eculizumab, nusinersén, etc.) son de dispensación y uso hospitalario. Además, el hecho de que la oficina de farmacia sea el establecimiento sanitario más accesible (con amplitud de horarios y sin necesidad de cita previa), ubicuo y cercano para los pacientes, posiciona a la red española de más de 22.000 farmacias como un privilegiado centro de divulgación de información rigurosa y de promoción de un mejor uso de los medicamentos, previniendo los problemas relacionados con los mismos.

Se describen, a continuación, las principales **vías asistenciales** de actuación del profesional farmacéutico para con los pacientes con ENM y sus cuidadores.

I. Educación sanitaria orientada a la prevención secundaria

Dado que las necesidades de los pacientes se multiplican con la evolución de la enfermedad, la atención temprana contribuye a su mejor formación e

información, y a la de sus cuidadores, esenciales, junto a un control clínico regular, para prevenir situaciones de deterioro y afrontar el proceso de dependencia. El primer punto que debe tener claro la familia, y así debe transmitírsele el farmacéutico, es que algunas ENM, como la atrofia muscular espinal o la distrofia de Duchenne (las más frecuentes), son enfermedades degenerativas para las que aún no se ha encontrado curación, pero frente a las cuales se han introducido ciertos avances terapéuticos en los últimos años que han permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes y, en casos como la AME tipo I, retrasar su evolución y prolongar la supervivencia.

Sin embargo, para la mayoría de las ENM, el tratamiento es mayoritariamente sintomático y paliativo, orientado a minimizar el impacto funcional de la disminución de la fuerza muscular y conservar –en lo posible– las capacidades cotidianas del paciente. Por tanto, como se subrayaba en la revisión sobre la esclerosis lateral amiotrófica (Fernández Moriano, 2020), es importante desacreditar las terapias “milagrosas” que individuos o empresas puedan anunciar, generalmente a través de internet, con el fin de manipular emocional y económicamente a los pacientes y sus familias, ofreciendo garantías de unos resultados que en ningún caso van a conseguir, además de ser ilegales en la Unión Europea.

La aparición de situaciones de urgencia muy diversas (médicas, sociales o técnicas) puede evitarse en ocasiones con la puesta en marcha de medios de prevención, no siempre sencillos de establecer (por la carencia de recursos económicos o humanos), de entre los cuales el farmacéutico puede recalcar a los pacientes y su entorno las siguientes (ASEM, 2003):

- La importancia de una adecuada **nutrición**: para estos pacientes, una pérdida de peso conlleva el riesgo de perder masa muscular, mientras que ganar peso implica sobre todo un aumento de grasa. Para conservar un equilibrio ponderal óptimo hay

que consultar al médico o al dietista con la finalidad de individualizar la alimentación a la desnutrición proteica y a las modificaciones de las necesidades energéticas ligadas a la ENM en cuestión. Se recomienda consultar la publicación especializada de la Federación ASEM, editada en colaboración con la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, para una mayor información sobre consejos nutricionales en estas patologías (Sebrango *et al.*, 2018); en algunas de ellas se han planteado recomendaciones específicas (a modo de ejemplo, ver **Tabla 4**).

- Para la prevención de las **complicaciones cardíacas**, que pueden empeorar el estado de los pacientes con ENM, se requiere que se impliquen el paciente y sus cuidadores,

Tabla 4. Recomendaciones nutricionales en miastenia grave. Deben tenerse en cuenta las dificultades en la musculatura que facilita la deglución de alimentos, así como los efectos digestivos y metabólicos relacionados con el tratamiento con agentes anticolinesterásicos y/o corticosteroides. En cualquier caso, debe mantenerse un correcto aporte calórico en el paciente.

Programar las comidas en momentos con mayor tono muscular, reposando 30 minutos antes para reducir el cansancio muscular.
Comer en posición semi erguida para reducir el riesgo de atragantamiento.
Comer poco y a menudo. Los alimentos deben ser blancos, hidratados y nutritivos.
Beber con frecuencia en las comidas.
No abusar de la fibra para evitar una sobrecarga de la actividad peristáltica intestinal.
Evitar comidas muy condimentadas.
Los refrescos son poco recomendables (presencia de gas y alto contenido de azúcar). Utilizar como alternativa té o agua mineral sin gas.
Evitar la sal en la dieta (alimentos salados, preparados industrialmente, etc.) en caso de empleo de corticoides, ya que tienden a incrementar la retención de fluidos y electrolitos.
Beber jugos de frutas con moderación, ya que puede haber una sobrecarga de potasio – sobre todo, con los cítricos-, algo no recomendable en este tipo de pacientes.
Evitar la fatiga muscular por exceso de ejercicio físico.

asegurando una estrecha monitorización y el uso adecuado de los tratamientos preventivos disponibles. En caso de una distrofia muscular, se recomienda un control cardiaco sistemático y regular (auscultación, electrocardiograma, ecografía, etc., según decisión del cardiólogo) de carácter anual o plurianual, y en el caso de una amiotrofia espinal las exploraciones deben limitarse a los exámenes preoperatorios. La posible insuficiencia cardiaca o arritmias que puedan generarse serán tratadas, en su caso, con farmacoterapia (IECAs, betabloqueantes), o mediante la implantación de un marcapasos o desfibrilador en función del tipo de afectación.

- **Prevención de complicaciones respiratorias:** implica que el paciente conozca la evolución respiratoria de la ENM que padece, estar informado sobre los tratamientos y convencido de su necesidad, las dificultades y las soluciones, donde el farmacéutico puede jugar un rol clave junto con el médico, el neumólogo o el fisioterapeuta. Se recomienda realizar al menos una vez al año un control con un neumólogo –que incluya medición de la capacidad vital (espirometría), medir los gases en sangre o un registro del sueño–, visitar de manera periódica a un fisioterapeuta para realizar métodos de desobstrucción (técnicas de tos asistida) que permitan prevenir obstrucciones respiratorias, y estar controlado por un médico de atención primaria. Para tratar de asegurar un buen desarrollo pulmonar y evitar las deformaciones torácicas en los niños, pueden ser útiles: hiperinsuflaciones pulmonares, la ventilación no invasiva, corsé, fisioterapia y/o la artrodesis vertebral. Conviene subrayar que se pueden prevenir infecciones del tracto respiratorio mediante la promoción del uso de vacunas (por ejemplo, de la gripe), y que algunos fármacos pueden interferir con el correcto funcionamiento respirato-

rio (por ejemplo, fluidificantes de las secreciones bronquiales, antitusígenos, opioides, etc.).

- **Ayudas técnicas y ortopédicas:** pueden contribuir de forma crucial a promover la autonomía personal y prevenir la dependencia, por lo que es conveniente que el farmacéutico esté informado, a través de los terapeutas ocupacionales y comerciales técnicos sobre las posibles soluciones existentes (características y materiales) de manera que se pueda prever la necesidad de alguna ayuda concreta por parte de un paciente de ENM. De igual modo, se debe evaluar la adecuación de las ayudas a cada paciente a fin de prevenir incidentes y averías. Las ayudas en el hogar pueden ser muy variadas, desde sillas eléctricas con verticalizador dinámico hasta la adaptación de grifos, mesas de trabajo, domótica, etc. Los farmacéuticos especialistas en ortopedia tienen en estas patologías un campo importante de actuación profesional, pudiendo recomendar y proporcionar ayudas ortopédicas adaptadas, entre las que destacan las sillas de ruedas que muchos de los pacientes de ENM requerirán en algún momento de su vida o los aparatos ortopédicos para luchar contra las retracciones musculotendinosas, las deformidades de las extremidades, de la columna vertebral y de la caja torácica (por ejemplo, los corsés ortopédicos). Siempre se deberá tener en cuenta las repercusiones ortopédicas en la nutrición, la autonomía, el bienestar, la ventilación, la adaptación al esfuerzo, la psicología, etc.
- Otras recomendaciones que pueden hacerse a pacientes –o sus cuidadores– irán enfocadas a la realización de pequeños ejercicios de equilibrio y coordinación (para retrasar los síntomas de torpeza) o a evitar las alteraciones del sueño, ya que un buen descanso favorece la recuperación de la fatiga muscular que irá aparecien-

do. La fisioterapia adaptada, a través de masajes, movilizaciones, ejercicios posturales o relajadores de presión, puede también ejercer un efecto beneficioso en estos pacientes.

Por otra parte, en las ENM adquiere una gran relevancia el componente emocional y de integración social, ya que por lo general producen en los afectados y/o sus cuidadores una sensación de soledad y de exclusión social. El soporte económico, sanitario, social y emocional por parte de los servicios sociales públicos y las asociaciones de pacientes son fundamentales en el proceso de la enfermedad. Desde la farmacia es importante aconsejar a pacientes y cuidadores sobre la **convención de integrarse en asociaciones de pacientes**, que pueden ayudar en gran manera a la hora de conseguir un asesoramiento personalizado sobre las ayudas oficiales disponibles para hacer frente a los siempre onerosos cuidados requeridos. Estas organizaciones también buscan contribuir al fomento y difusión de la investigación científica en una o varias ENM y, en muchos casos, proporcionan a sus asociados orientación y apoyo mediante la oferta de una amplia cartera de servicios, a domicilio y en sus propias sedes, como psicología, fisioterapia, logopedia, trabajo social, banco de ayudas o préstamo de productos de apoyo para la autonomía o voluntariado.

A este respecto, en la actualidad existen varias entidades de ámbito nacional y otras a nivel autonómico que prestan estos servicios a personas con ENM y a sus familiares, todas ellas formando parte de la Federación Española de Enfermedades Neuromusculares, y que pueden consultarse en el siguiente enlace: <https://www.asem-esp.org/articulos-de-la-web/entidades-federadas/>.

II. Detección precoz y derivación

La importancia de un diagnóstico temprano de las ENM se debe a que, en aquellas en las que se dispone de terapias modificadoras de la evolución (comentadas previamente), el inicio precoz del tratamiento puede maximizar las posibilidades de autonomía de los pacientes y retrasar el deterioro muscular, prolongando la supervivencia; la instauración del tratamiento sintomático también contribuye a mejorar la calidad de vida. Si bien en algunas ENM la detección precoz se ve facilitada por la brusquedad de las manifestaciones, es cierto que para otras muchas de inicio más insidioso el diagnóstico no es del todo sencillo, dificultado porque algunas debutan en edad pediátrica, por la falta de familiaridad de los profesionales sanitarios con la enfermedad, por la presentación con formas inusuales o por la coexistencia de otra enfermedad.

Por ello, además de tener presente las particularidades clínicas de las ENM más prevalentes, es importante que el farmacéutico sepa detectar síntomas y signos de alarma que pudieran hacer sospechar de ENM en personas –o sus familiares– que los refieran al acudir a la farmacia comunitaria, para, en su caso, derivar al médico¹⁶ a fin de realizar un estudio clínico detallado, que suele realizarlo el especialista de neurología. A este respecto, algunas manifestaciones son específicamente sugerentes de ciertas patologías, como es el caso de la ptosis parpebral (o caída de los párpados) en la miastenia grave. En cualquier caso, no se debe confundir la debilidad muscular con la limitación de movimientos impuesta por otras patologías osteomusculares o neurológicas –tales como la artrosis, la artritis, el párkinson, etc.– y es importante saber si los síntomas son

agravados coincidiendo con determinadas circunstancias (procesos infecciosos, embarazo, cirugía, crisis emocionales, traumatismos, etc.).

Entre dichos **signos de alarma** se pueden citar: debilidad muscular (referida como “pérdida de músculo”), pérdida de fuerza, calambres musculares, entumecimiento de alguna extremidad o dificultad para la expectoración o la incapacidad para toser. Conforme progresa el deterioro muscular con las ENM, otra serie de signos pueden advertir de insuficiencia respiratoria de conveniente evaluación médica, específicamente aquellos que evocan un exceso de gas carbónico (como cefaleas matutinas, fatiga, dificultades de concentración, somnolencia diurna y problemas del sueño nocturnos), infecciones respiratorias de repetición, u otros: opresión torácica, obstrucción, secreciones espesas y oscuras o fiebre.

III. Optimización de la terapia farmacológica

Una vez establecido el diagnóstico de una ENM y el tratamiento por el equipo médico, debe mantenerse una estricta coordinación con éste para evitar trasladar mensajes discordantes al paciente y/o su cuidador. A diferencia de otras patologías, los pacientes –y sus cuidadores– con ENM como la distrofia muscular de Duchenne o la atrofia muscular espinal suelen estar más concienciados del impacto clínico de su patología y ser más adherentes a su tratamiento.

Durante la dispensación de cualquier medicación sintomática prescrita durante el curso de la patología, el farmacéutico debe evaluar que su prescripción se corresponde con las necesidades del paciente, verificando que no existen condiciones para la no

dispensación del mismo, y teniendo en cuenta que, según va avanzando la enfermedad, debido a las condiciones del paciente, es frecuente que un familiar próximo o cuidador se encargue de recoger la medicación.

Además de los medicamentos sujetos a prescripción médica, en muchas ocasiones el propio paciente o el cuidador solicitará consejo al farmacéutico sobre los diferentes síntomas que van apareciendo. En ese caso, mediante el servicio de indicación, el farmacéutico podrá recomendar, entre otros, suplementos nutricionales orales para conseguir alcanzar los requerimientos calóricos necesarios cuando la ingesta oral es insuficiente, o productos como la fibra para paliar los primeros síntomas musculares; pero en general se acepta que, salvo expresa prescripción por el médico responsable, normalmente no se requiere ningún tipo de complemento alimenticio.

Hay que mencionar aquí también que la frecuencia y la intensidad del dolor en las ENM no se suelen reconocer bien, por lo que cualquier dolor debe investigarse, evaluarse y tratarse sistemáticamente. Entre las modalidades de tratamiento de los dolores se puede recurrir a la toma de analgésicos, incluso en una pauta regular de forma profiláctica, pero no se debe pasar al nivel superior a menos que un determinado analgésico presente una eficacia insuficiente; además, debe prestarse atención a los efectos secundarios, especialmente los que puedan afectar a la respiración y al tránsito intestinal. Otras opciones para el manejo del dolor, en algunos casos adyuvantes, son los masajes, la aplicación de calor, balneoterapia, estimulación eléctrica transcutánea de los nervios, terapias manuales, etc.

16 Dado el carácter multifactorial de las ENM y la diversidad de cuidados que requieren los pacientes, la colaboración coordinada de los diferentes profesionales sanitarios resulta aún más imprescindible de lo habitual, ya que tanto en el diagnóstico como en las evaluaciones periódicas participarán un gran número de profesionales.

17 Por ello, desde la farmacia comunitaria también resulta especialmente interesante ofrecer (a los pacientes o cuidadores) un servicio personalizado de dispensación (SPD), empleando para ello dispositivos adecuados para una correcta aplicación de las pautas posológicas y favorecer una adecuada adherencia a los tratamientos prescritos por el médico. Resulta útil proporcionarles las instrucciones de la medicación y su pauta por escrito, siempre de la forma más sencilla y, en la medida de lo posible, bajo la forma de lista o rutina diaria.

Es importante subrayar que el paciente con una ENM suele estar polimedica-
do¹⁷ y presentar otras comorbilida-
des, por lo que será muy importante
analizar el perfil de todos los medica-
mentos prescritos por el médico. Así,
el servicio de **seguimiento farmaco-
terapéutico** (SFT) puede ser muy útil
para detectar y prevenir problemas
relacionados con los medicamentos
(PRM) y resolver resultados negativos
asociados a la medicación (RNM). Du-
rante este servicio se deberán evaluar
los diferentes signos y síntomas de la
enfermedad para ir viendo la evolución
y colaborar con el médico en la ins-
tauración de tratamiento para nuevos
síntomas que vayan apareciendo o
cambios de las pautas terapéuticas
establecidas; además, se debe prestar
atención a otras demandas que los
pacientes y cuidadores puedan tener
(por la confianza con el farmacéutico).

Durante el proceso terapéutico, el
farmacéutico deberá cerciorarse de
que el paciente se involucra volunta-
riamente en su tratamiento y toma la
medicación de manera correcta para
asegurar su eficacia, actuando como
agente centinela ante posibles reac-
ciones adversas¹⁸, contraindicaciones
o interacciones farmacológicas que
puedan emerger con cualquier medi-
camento, siendo fundamental evitar el
consumo innecesario de medicamen-
tos que no hayan sido prescritos por el
médico (aunque sean de uso habitual).

A este respecto, se debe resaltar que
la administración de algunos fármacos
puede inducir síndromes miasténicos
iatrogénicos, por lo que el farmacéuti-
co debe conocer si el empleo de cier-
tos medicamentos agrava la debilidad
muscular del paciente. De hecho, algu-
nos se consideran contraindicados o
de uso precautorio en miastenia grave,
generalmente por potenciar la debili-
dad muscular o por agravar la condi-

ción respiratoria del paciente; presen-
tan riesgo de interferir la transmisión
neuromuscular y bloquear el potencial
de acción nervioso a nivel presináptico
(mediante el bloqueo del flujo de Ca²⁺
o del receptor colinérgico, o la inhibi-
ción del flujo iónico en la membrana
muscular), dando lugar en raras oca-
siones a sintomatología análoga a la de
la miastenia. Entre ellos se encuentran
los citados a continuación:

- Antibióticos, especialmente amino-
glucósidos; aunque también se han
observado casos con tetraciclinas e
incluso con algunas fluoroquinolo-
nas, como ciprofloxacino.
- Quinina y quinidina.
- Betabloqueantes.
- Sales de litio.
- Fenotiazinas.
- Fenitoína.
- La penicilamina constituye un caso
particular, pues sí se considera una
posible causa de una auténtica mias-
tenia, con anticuerpos anti-AchR de-
tectables. Normalmente los pacien-
tes se recuperan con la suspensión
del fármaco, aunque pueden requere-
rse varios meses para ello.

Otros aspectos a tener presentes para
realizar un apropiado seguimiento far-
macoterapéutico se refieren al perfil
farmacocinético y de beneficio-riesgo
de los tratamientos empleados en las
ENM más comunes comúnmente ENM,
entre los que podemos destacar los
siguientes:

- El ajuste de la dosis de los agentes
anticolinesterásicos (piridostigmi-
na) y su estricto cumplimiento es
especialmente importante debido

al equilibrio que debe mantenerse
entre una activación colinérgica
demasiado débil y una demasiado
intensa. La primera puede determi-
nar una crisis miasténica y la otra
puede conducir a una crisis coliné-
rgica, siendo ambas muy peligrosas al
poder comprometer el estatus respi-
ratorio del paciente. Cabe recordar
que la piridostigmina es susceptible
de interactuar con betabloquean-
tes como el propranolol (riesgo de
potenciación de su toxicidad, con
presencia de bradicardia e hipo-
tensión, por posible adición de sus
efectos inotrópicos negativos) o con
antibióticos de tipo quinolona, como
ciprofloxacino o norfloxacino (con
posible inhibición del efecto de piri-
dostigmina, por riesgo de antagonis-
mo de sus acciones sobre el bloqueo
neuromuscular).

- De igual manera, el tratamiento in-
munosupresor con corticosteroides
debe respetar escrupulosamente la
progresión de las dosis y su ade-
cuado cumplimiento, informando
al paciente sobre posibles efectos
adversos que son previsibles con
su uso a largo plazo (edema, hiper-
tensión, hiperglucemia, riesgo de
infecciones, osteoporosis, etc.) –sin
que ello comprometa la eficacia del
tratamiento– y aquellos signos que
pueden ayudar a identificar otros
eventos no deseables. Del mismo
modo, la suspensión del tratamiento
con corticosteroides debe hacer-
se gradualmente, informándose al
paciente de los riesgos que implica
el incumplimiento de tal condición.
El perfil de interacciones de los
corticoides es amplio (se recomien-
da consultar esta información en
la ficha técnica del medicamento
en cuestión o en fuentes de infor-
mación especializadas), pudiendo
incluso producir una reducción del
tono muscular y debilidad muscu-

18 Si durante la prestación de los servicios profesionales se detecta alguna
reacción adversa a alguno de los tratamientos del paciente, el farmacéutico deberá
notificarlo al Centro Autonómico de Farmacovigilancia que corresponda, según la
información que puede consultarse en el siguiente enlace: www.notificaRAM.es. El
propio paciente o cuidador también pueden notificarlas.

lar cuando se coadministran con anticolinesterásicos, especialmente en los primeros días del tratamiento conjunto, si bien tal combinación es terapéuticamente válida.

- Con eculizumab no se han realizado estudios de interacciones, pero, dado su posible efecto inhibitor sobre la citotoxicidad dependiente de complemento que inducen fármacos como rituximab, se ha planteado que eculizumab puede reducir los efectos esperables de rituximab. Además, se advierte de que el tratamiento crónico con inmunoglobulina humana intravenosa puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal de los anticuerpos monoclonales y, por tanto, reducir las concentraciones séricas de eculizumab.
- Cuando se emplee atalureno en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne, hay que tener presente que no se debe administrar de forma conjunta con aminoglucósidos intravenosos, pues se han observado

casos de disminución de la función renal; se deben extremar las precauciones en caso de que se coadministre con otros fármacos nefrotóxicos. También se ha planteado la necesidad de precaución, por el riesgo de interacción, en la coadministración de atalureno con rifampicina (inductor de enzimas metabólicas como UGT1A9, de la que atalureno es sustrato, por lo que puede reducir los niveles plasmáticos de atalureno en casi un 30%) o con sustratos del transportador OAT3, como ciprofloxacino o adefovir (atalureno inhibe el transportador y puede aumentar la exposición a ciprofloxacino en torno a un 30% y de adefovir un 60%).

- No se han realizado estudios de interacciones con nusinersén, si bien las evidencias derivadas de estudios *in vitro* sugieren que no induce ni inhibe el metabolismo mediado por las enzimas CYP450 ni presenta riesgo de competición/inhibición por unión a proteínas plasmáticas o a otros transportadores proteicos.

- Tampoco se han realizado estudios de interacción específicos con la terapia génica onasemnogén abeparvovec, siendo muy limitada aún la experiencia de uso concomitante con nusinersén. Siempre que sea posible, se debe ajustar el calendario de vacunación del paciente para acomodar la administración concomitante de corticoides antes y después de la perfusión del medicamento. En los pacientes que reciben onasemnogén abeparvovec, se recomienda profilaxis estacional contra el virus respiratorio sincitial, pero no deben administrarse vacunas vivas como la triple vírica o frente a la varicela a pacientes inmunosuprimidos.

Para una mayor información sobre reacciones adversas, contraindicaciones y potenciales interacciones de todos los fármacos usados en ENM, que permita desarrollar con garantías el seguimiento farmacoterapéutico por el farmacéutico, se recomienda consultar fuentes de información especializada, como la base de medicamentos BOT PLUS.

Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica de Firdapse® comprimidos (amifampridina). 2014. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/109601001/FT_109601001.pdf.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica de Zolgensma® (onasemnogén abeparvovec). 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201443001/FT_1201443001.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de posicionamiento terapéutico de tezacaftor e ivacaftor (Symkevi®) en el tratamiento de fibrosis quística. IPT, 64/2019. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tezacaftor-ivacaftor-Symkevi.pdf?x55472>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersén (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. IPT 5/2018, V1. 2018. Disponible en: [<lar-espinal.pdf?x53593>.](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nusinersen-Spinraza-atrofia-muscu-</p>
</div>
<div data-bbox=)

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de atalureno (Translarna®) en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. IPT 10/2017, V2. 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ataluren-Translarna-distrofia-muscular-Duchenne.pdf>.
- Beytía ML, Vry J, Kirschner J.** Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. *Acta Myol.* 2012; 31(1): 4-8.
- Buyse GM, Voit T, Schara U, Straathof CS, D'Angelo MG, Bernert G et al.** Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2015; pii: S0140-6736(15)60025-3. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60025-3.
- Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J.** A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol.* 2010; 10: 46.
- Cuéllar Rodríguez S.** Miastenia grave. *Panorama*

Actual Med. 2008; 32(319): 1255-65.

- Cuéllar Rodríguez S.** Nusinersén (Spinraza®) en atrofia muscular espinal 5q. *Panorama Actual Med.* 2018b; 42(412): 317-21.
- Cuéllar S.** Miorrelajantes y otros medicamentos utilizados en patologías osteomusculares. En: *Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2018a. p. 103-132.
- Darryl C, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS et al.** Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular Disorders.* 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>.
- European Medicines Agency (EMA).** CHMP extension of indication variation assessment report - Soliris. EMA/410939/2017. 2017a. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0090-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- European Medicines Agency (EMA).** Public assessment report - Spinraza. EMA/H/C/004312/0000. 2017b. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/>

en/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Public Assessment Report - Zenas. EMEA/H/C/001032. 2010. Disponible en: ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/firdapse.

Federación Española de Enfermedades Neuromusculares (ASEM). Prevención y enfermedades neuromusculares. 2003. Disponible en: https://www.asem-esp.org/wp-content/uploads/2018/10/prevencion_y_enm.pdf.

Federación Española de Enfermedades Neuromusculares (ASEM). Principales enfermedades neuromusculares. Ed. AFM-téléthon. 2015. Disponible en: <https://www.asem-esp.org/wp-content/uploads/2018/10/2017-06-Principales-ENM-Saber-y-Entender.pdf>.

Fernández del Pozo Salamanca MB, Díez González LM. Farmacoterapia de la patología muscular y los reumatismos extraarticulares. En: *Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2018. p. 257-85.

Fernández Moriano C. Esclerosis lateral amiotrófica: estado de la investigación. *Panorama Actual Med*. 2020; 44(434): 611-37.

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017; 377(18): 1723-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752.

Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S et al.

Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020; 19(4): 317-25. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30037-5.

Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017; 16(12): 976-86. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1.

Hoy SM. Onasemnogene Apeparvovec: First Global Approval. *Drugs*. 2019; 79(11): 1255-62. DOI: 10.1007/s40265-019-01162-5.

Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin*. 2015; 33(4): 831-46.

Malone D, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J Mark Access Health Policy*. 2019; 7(1): 1601484. DOI: 10.1080/20016689.2019.1601484.

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM et al; Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018; 378(7): 625-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504.

Orphanet. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Distrofia muscular de Duchenne. 2020. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13913.

Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR, Davies KE, Dickson G, Takeda S et al.

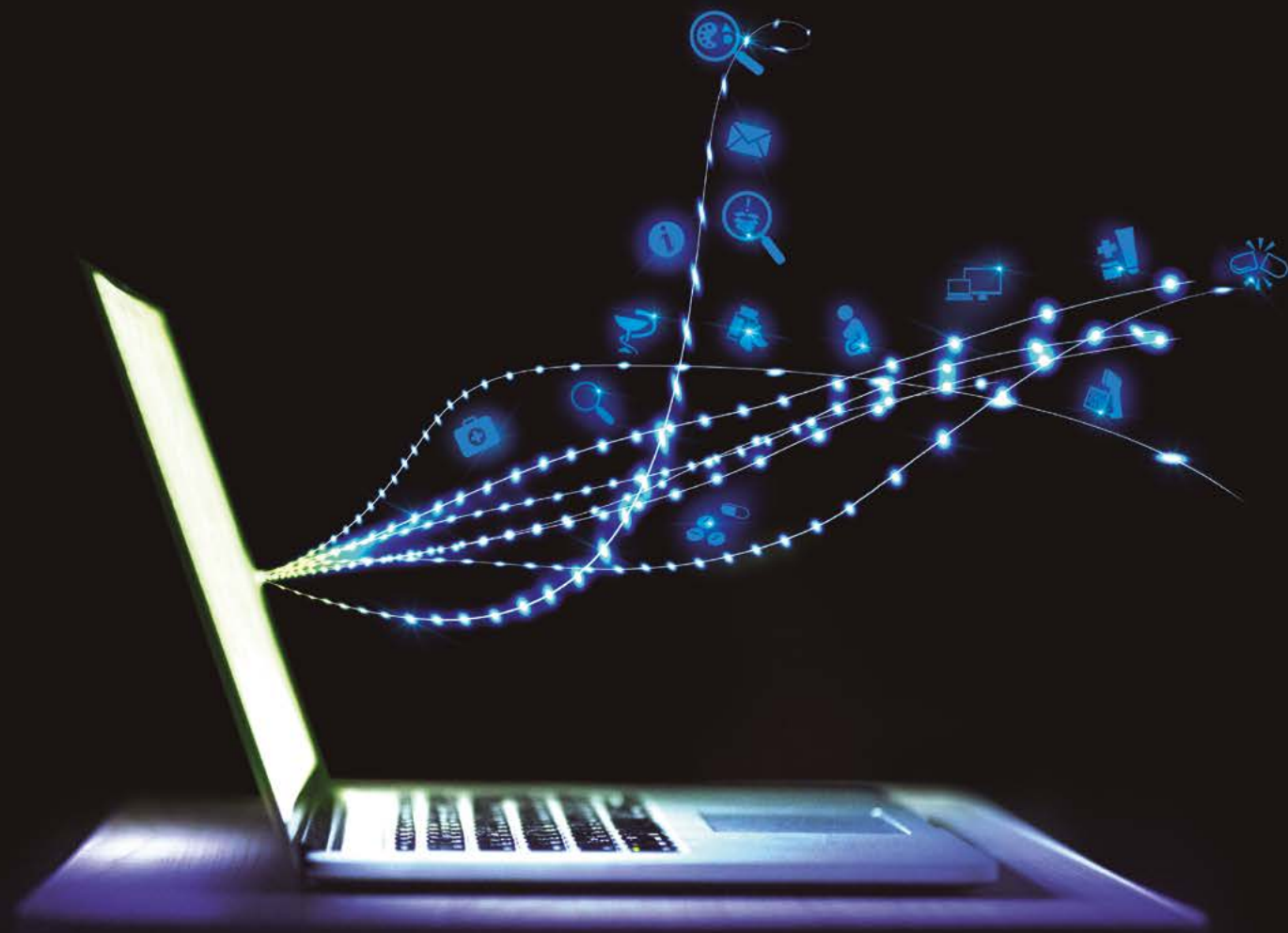
Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. *Mol Ther*. 2011; 19(5): 830-40. DOI: 10.1038/mt.2011.59.

Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology*. 2016; 87(4): 419-25.

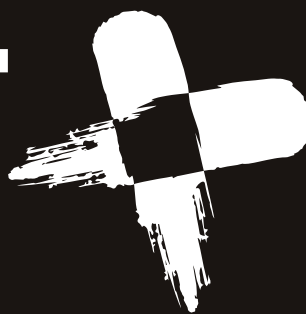
Sebrango A, Caverni Muñoz A, Sanz Paris A, Zamora Gorbeña C. Dieta en enfermedades neuromusculares. Preguntas, respuestas y platos del mundo. Ed. ASEM y Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 2018. ISBN: 978-84-697-6380-3. Disponible en: <https://www.asem-esp.org/wp-content/uploads/2019/04/2018-11-Libro-Nutricion-en-ENM.pdf>.

Servais L, Straathof CSM, Schara U, Klein A, Leinonen M, Hasham S et al. Long-term data with idebenone on respiratory function outcomes in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2020; 30(1): 5-16. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.10.008.

Titulaer M. Síndrome miasténico de Lambert-Eaton. 2013. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=43393#:~:text=El%20s%C3%ADndrome%20miast%C3%A9nico%20de%20Lambert,microc%C3%ADtico%20de%20pulm%C3%B3n%20\(SCLC\)](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=43393#:~:text=El%20s%C3%ADndrome%20miast%C3%A9nico%20de%20Lambert,microc%C3%ADtico%20de%20pulm%C3%B3n%20(SCLC)).



BOT PLUS



AHORA, MÁS Y MEJOR

Hoy, BOT PLUS, la base de datos de información sanitaria del Consejo General de Colegios Farmacéuticos, cuenta con una nueva imagen y funcionalidades, y es, además, más digital que nunca. Ya lo verás.