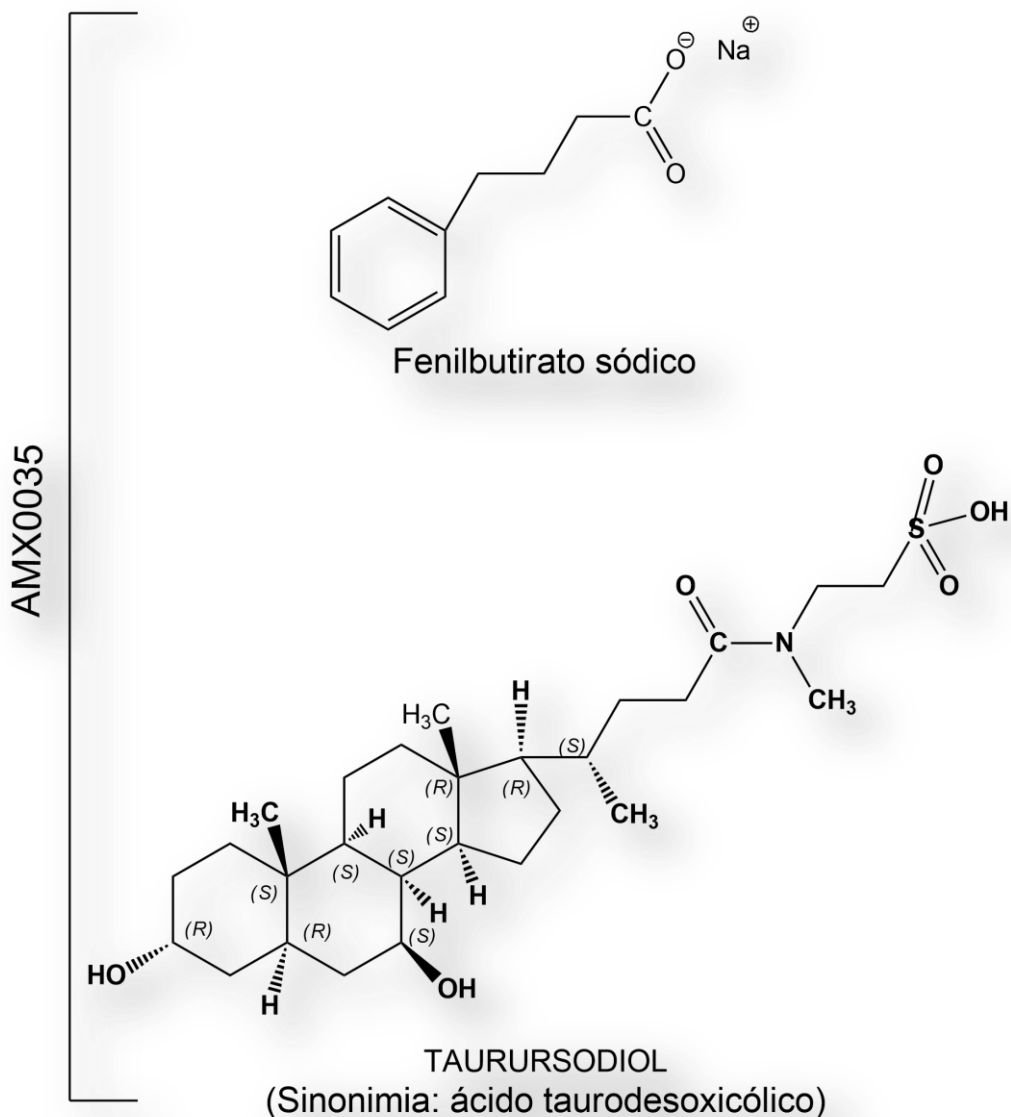


ALBRIOZA®: FÁRMACO EXPERIMENTAL PARA LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)



Ácido 2-(4-((3R,5R,7S,8S,9R,10S,13R,14R,17R)-7,14-dimetil-3-7-dihidroxi-hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-N-metil)pentanamido)etanosulfónico

La esclerosis lateral amiotrófica, más conocida por su acrónimo ELA, es una enfermedad neurológica progresivamente paralizante, y mortal al cabo de entre 2 a 5 años desde su diagnóstico. Su signo patognomónico es la pérdida de inervación de la musculatura esquelética por las neuronas motoras. Su trasunto clínico es una debilidad progresiva que conduce a la parálisis total y subsiguiente muerte del enfermo.

El neurólogo francés Jean Martin Charcot (1812-1893) publicó la primera descripción de la enfermedad a la que denominó con el sintagma *esclerosis lateral amiotrófica* en el año 1874 [Charcot J-M, *De la sclérose laterale amyotrophique*. *Prog Med* 1874; **2**: 325-7, 341-2, 453-455]. Es necesario citar a [Charles Bell](#), quien en 1824 llevó a cabo estudios pioneros para la época de la relación entre la función motora y los nervios de anteriores de la médula espinal. Antes de que J.M. Charcot definiese la esclerosis lateral amiotrófica, varios médicos describieron diversos cuadros clínicos a los que se denominaba genéricamente como «atrofia muscular progresiva».

La descripción de esta «nueva» enfermedad hay que contextualizarlo en el precario conocimiento sobre la neurología a mediados del siglo XIX.

En aquellos años la medicina comenzaba a clasificar un conjunto de cuadros clínicos cuyos síntomas convergían en debilidad progresiva y atrofia. La organización del sistema nervioso apenas era conocida, y se basaba en errores conceptuales. Al año siguiente de la publicación de J.M. Charcot, dos médicos prusianos (Wilhelm Heinrich Erb y Otto Friedrich Westphal) dieron a conocer independientemente trabajos sobre los reflejos tendinosos; y fue preciso esperar hasta el año 1896 para que Jules François Babinski describiera por primera vez el reflejo plantar [Babinski J. *Sur le réflexe cutané plantaire dans certains affections organique du système nerveux central*. *Comptes rendue de la Societé de Biologie*. 1896; **48**: 207-8].

En aquella época no existía una clara distinción entre las funciones de los dos (en realidad son tres) tipos de neuronas motoras; ni de la atrofia muscular. Fue gracias a la técnica de tinción desarrollada por Camillo Golgi (con quien trabajó Charcot) que se reconocieron los axones y las dendritas neuronales por primera vez. La estructura cerebral se consideraba un *continuum*. Fue gracias a los estudios microscópicos de Santiago Ramón y Cajal, publicados inicialmente en la Revista Trimestral de Histología Normal y Patológica, que la concepción del tejido cerebral cambió: el tejido nervioso estaba formado por unidades discretas (neuronas) que se comunicaban entre sí [Finger S. Chapter 13; Santiago Ramón y Cajal. *From nerve net to neuron doctrine*. In: *Minds behind the brain: a history of the pioneers and their discoveries*. New York: Oxford University Press; 2000, 1976-216]. El cerebro no era, como se creía hasta entonces una *maraña de cables*, sino una estructura formada por un sinnúmero de neuronas que *intercambiaban información*. Este modelo fue confirmado primero por los trabajos de Sherrington en los primeros años del siglo XX; y validado cuando se desarrolló la microscopía electrónica durante la década de 1950. [[S. Ramón y Cajal](#) y [Camillo Golgi](#) recibieron *ex aequo* el [Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1906](#) en reconocimiento por sus *trabajos sobre el sistema nervioso*].

De s3lito, la esclerosis lateral amiotr3fica debuta entre la cuarta y s3ptima d3cada de vida, muy raramente fuera de este rango etario.

La esclerosis lateral amiotr3fica (ELA) tambi3n se le denomina [enfermedad de Lou Gehrig](#), famoso jugador de b3isbol norteamericano. Otros personajes c3lebres tambi3n padecieron esta enfermedad, desde el compositor ruso [Dimitri Shostakovich](#) (aunque termin3 falleciendo de c3ncer de pulm3n) a [Mao Zedong](#), aun cuando la causa oficial de su muerte se atribuy3 (oficialmente) a [enfermedad de Parkinson](#). Un caso muy conocido fue el ya fallecido astrof3sico [Stephen Hawking](#), quien tras su diagn3stico cuando contaba 21 a3os logr3 sobrevivir otros 50 a3os m3s.

De manera inexplicable la esclerosis lateral amiotr3fica ha tenido mayor prevalencia en tres grupos de personas: [jugadores de f3tbol italiano](#), veteranos de la [Primera Guerra del Golfo](#) [P3rsico] tras la invasi3n de Kuwait por el ej3rcito iraqu3 en agosto de 1991; y habitantes de la isla de Guam, hoy d3a territorio ultramarino de Estados Unidos, y antes de 1898, parte de la colonia espa3ola de Filipinas.

En Espa3a, el muy conocido presentador de televisi3n y voz en muchos doblajes, [Constantino Romero](#), tambi3n falleci3 v3ctima de esta enfermedad; y tristemente otras muchas personas, an3nimas la mayor3a.

El 3ltimo avance es la [autorizaci3n en Canad3](#) de un tratamiento experimental, designado [AMX0035](#), y registrado con el nombre de Albrioz3®. El Organismo Regulador estadounidense (FDA, acr3nimo de [Food and Drug Administration](#)) est3 evaluando los estudios pertinentes antes de su autorizaci3n para a3adirlo al limitado vadem3cum de f3rmacos disponibles (de eficacia muy limitada).

Un comit3 de expertos de la [FDA dictamin3 en marzo \(2022\)](#) que Albrioz3® no hab3a mostrado evidencias suficientes de que redujese de modo efectivo la velocidad a la que los pacientes sufren deterioro del control muscular, incluyendo la capacidad de hablar y respirar de modo aut3nomo. Se espera un [nuevo informe sobre este f3rmaco el 29 de septiembre de este a3o \(2022\)](#) tras evaluar los datos de un [estudio cuya finalizaci3n se prev3 para agosto de 2022](#).

Hasta ahora los dos 3nicos medicamentos usados en la esclerosis lateral amiotr3fica son [Riluzol](#) y [Edaravone](#); el primero aumenta la supervivencia varios meses; y el segundo retrasa la progresi3n de la enfermedad aproximadamente en un 33%. Edaravone (Radicava®) se aprob3 en Estados Unidos el 5 de mayo de 2017 en base a un estudio cl3nico fase 3 realizado en Jap3n, autoriz3ndose su uso en ese pa3s y Corea del Sur en el a3o 2015. Edaravone act3a como un sumidero de radicales libres, reduciendo el estr3s oxidativo de las c3lulas.

Albrioza® es, de hecho, una combinación de dos medicamentos ya existentes que se formula como un polvo muy amargo que, por esta razón, se administra a través de sonda nasogástrica dos veces al día (*b.i.d. – bis in die*). El producto es producido por [Amylyx Pharmaceuticals](#), una pequeña empresa de Massachusetts, Estados Unidos, fundada hace ahora una década por Justin Klee y Joshua Cohen cuando todavía eran estudiantes en la [universidad de Brown](#).

Conceptualmente Albriza® combina taurursodiol, un suplemento usado para regular las enzimas hepáticas, y Fenilbutarato sódico, un medicamento antiguo para la hiperuricemia pediátrica. La asociación de estas dos sustancias podría prevenir el deterioro de las mitocondrias y retículo endoplásmico, dos sub-estructuras presentes en todas las células, también en las neuronas motoras.

Los datos de eficacia proceden, hasta ahora, de un ensayo clínico fase 2, que compara Albrioza® *versus* [placebo](#). Los participantes continuaron tomando el medicamento, más allá de la finalización del estudio. Esta circunstancia se permite cuando no existen apenas alternativas.

[Health Canada](#) autorizó Albrioza® al amparo de un programa denominado [Notice of Compliance with Conditions](#), que posibilita la aprobación de fármacos para enfermedades muy graves, generalmente irreversibles, aun cuando las evidencias [de su potencial eficacia] sean incompletas. La condición está sujeta a los resultados de un ensayo clínico fase 3 en curso cuando se redacta este texto (28 de junio de 2022).

La FDA estadounidense tiene [programas de aprobación acelerada de medicamentos](#) que hacen posible la autorización condicionada de medicamentos cuando su mecanismo de acción se estima *novedoso*. En este caso, la supuesta innovación está condicionada a lo poco que se conoce del mecanismo sub-celular que subyace a esta enfermedad neurodegenerativa.

En este tipo de enfermedades existe siempre discrepancia entre asociaciones de pacientes y médicos que los apoyan, y los evaluadores que no desean tomar decisiones apresuradas de las que deban retractarse después. Además, muy raramente la *Food and Drug Administration* autoriza un fármaco sin que existan evidencias concluyentes de los resultados de, al menos, un ensayo clínico fase 3.

Si bien es ilegal la importación de medicamentos no aprobados para su uso en Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* permite algunas excepciones; Albriza® podría estar entre ellas.

[Angela Genge](#), directora del [A.L.S. Global Centre for Excellence](#) en el [Montreal Neurological Institute](#), que recibió honorarios del laboratorio fabricante (Amylyx Pharmaceuticals) por formar parte de la junta asesora, declaró que los

pacientes estadounidenses podrían beneficiarse del medicamento, siempre que fuese recetado por un médico colegiado en Canadá y la dispensación se realizase en, o desde, una farmacia canadiense. Sin embargo, al no tener la nacionalidad [los pacientes no canadienses] no tendrían acceso a la cobertura de los sistemas públicos y privados.

Justin Klee y Joshua Cohen no comentaron el precio de Albriza® (probablemente muy elevado). El fármaco estará disponible antes de dos meses para su adquisición privada (pagado íntegramente), pero la negociación para su prescripción por el sistema público de salud canadiense se retrasará varios meses. El laboratorio (Amylyx) ha suministrado Albrioza® sin coste alguno a 250 pacientes estadounidenses bajo *criterio de uso compasivo*.

Amparados en la experiencia con un controvertido medicamento para frenar la [enfermedad de alzhéimer](#) (Aduhelm®, nombre registrado del anticuerpo monoclonal [Adacunumab](#)), autorizado por la FDA sin haber completado los ensayos clínicos fase 3, el laboratorio Amylyx presentará en julio una solicitud de autorización, aportando únicamente los resultados del estudio clínico fase 2, que ha permitido su aprobación en Canadá.

En el estudio fase 2, dos de cada tres pacientes, de los 137 participantes, que recibieron AMX0035 (Albrioza®) redujeron su deterioro cognitivo en un 25% en comparación con los participantes del *grupo placebo*. [Esta reducción se estima a partir de una escala de valoración funcional en la que se incluyen habilidades físicas, tales como hablar, tragar, vestirse, escribir a mano, e incluso respirar de manera autónoma].

El estudio fue abierto (esto es, los participantes incluidos en el *grupo placebo*) recibieron el fármaco al cabo de los 7 meses del estudio. Aquellos enfermos que recibieron AMX0035 (Albriza®) desde el principio del estudio (formaban parte del *grupo de estudio*) vieron retrasada su hospitalización o fallecimiento 6,5 meses (valor mediana) en relación a los participantes que inicialmente se incluyeron en el *grupo placebo*.

El laboratorio, Amylyx, financió gran parte de su investigación sobre AMX0035; pero también las asociaciones de pacientes aportaron 2.2 millones de dólares recaudados en la campaña del [Ice Bucket Challenge de 2014](#) (¿recuerdan aquella campaña consistente en tirarse un cubo de agua helada por encima?). Además, Amylyx declaró que derivará el 150% de los beneficios de la venta de Albrioza® para financiar ulteriores investigaciones en esta enfermedad.

Los participantes en el estudio clínico se seleccionaron entre quienes desarrollaron síntomas de rápida progresión en al menos tres áreas corporales durante los 18 meses previos. La sanidad pública de Canadá no ha establecido, hasta ahora (28 de junio de 2022) ningún protocolo de prescripción.

Existen [varias líneas de investigación](#) que, hasta ahora, no han logrado resultados.

Zaragoza, a 28 de junio de 2022

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacia Las Fuentes

Zaragoza