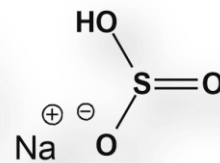
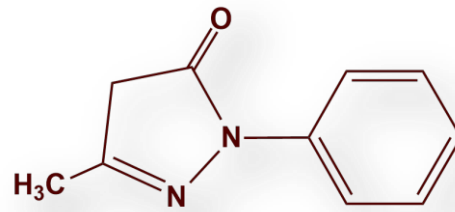
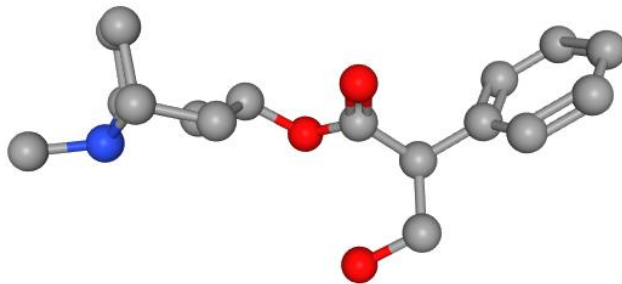


EDARAVONE PARA LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA



Bisulfito sódico

EDARAVONE
Sinonimia: Norfenazona
3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-ona



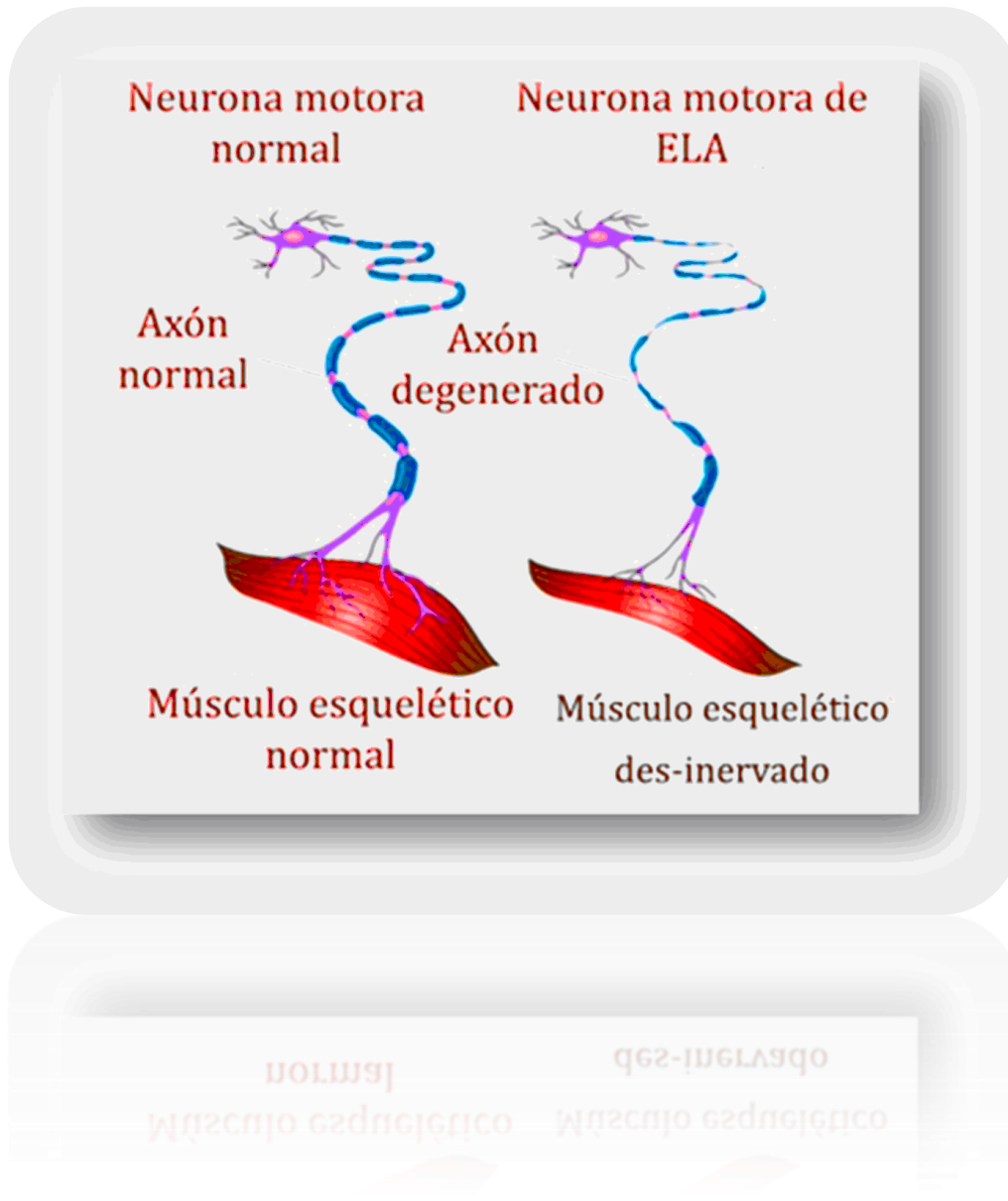
El 5 de mayo de 2017 la Food and Drug Administration estadounidense (US-FDA) [autorizó Edaravone \(Radicava®\)](#) para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Esta enfermedad neurodegenerativa, que suele debutar entre la cuarta y séptima década de vida, da lugar a una pérdida progresiva e irreversible de la musculatura voluntaria (esquelética), de la que dependen funciones tan básicas como la masticación, deambulación, deglución, dicción y respiración. La parálisis de la musculatura respiratoria suele ser la causa de muerte, casi siempre al cabo de entre 3 y 5 años del diagnóstico. De modo excepcional, algunos pacientes sobreviven hasta una década.

La sintomatología es el resultado de la pérdida de inervación de las neuronas motoras sobre la musculatura esquelética. En ausencia de estímulos que los mantengan activos, los músculos se debilitan progresivamente hasta que finalmente el enfermo es incapaz de hablar, masticar, deglutir, caminar e incluso respirar sin ayuda (ventilación mecánica)

Los síntomas iniciales de la esclerosis lateral amiotrófica son sutiles y poco definidos, atribuyéndose a situaciones triviales, tales como exceso de trabajo, falta de sueño, estrés o una dieta pobre. Sin embargo, la destrucción de las

terminales nerviosas se inicia mucho antes de que aparezcan los síntomas. Dado que el cerebro tiene muchas estructuras redundantes, cuando se evidencia la pérdida significativa de masa muscular, alrededor de la tercera parte de las neuronas motoras ya se han destruido.



Los primeros signos y síntomas dependen del grupo de neuronas motoras afectado; en aproximadamente el 70% de los pacientes la enfermedad debuta con debilidad en las piernas y brazos. Son frecuentes los tropiezos, la inestabilidad y la rigidez, dificultad en la deambulaci3n, así como en tareas como abrir una jarra o girar una llave. En el 25% de los enfermos los músculos faciales, bucales y de la garganta se afectan prontamente con problemas de degluci3n y disartria. Solo en un 5% los primeros músculos son los del t3rax.

Los pacientes mantienen el control vesical e intestinal, así como los movimientos oculares hasta los estadios finales de la enfermedad. Los nervios sensoriales y autonómicos conservan su funcionalidad, de tal manera que los enfermos pueden oír, ver, oler y gustar. Sin embargo, al no poder tragar su propia saliva es común la aspiración, siendo necesaria la implantación de sonda nasogástrica para su alimentación.

Más de la mitad de los pacientes mantienen su competencia mental, siendo testigos de su progresivo e irreversible deterioro físico. No obstante, entre un 10% y un 20% desarrollan una demencia frontal-temporal cuyas manifestaciones son la desinhibición, ecolalia, estereotipia gestual y ecopraxia.

La enfermedad adquirió entidad nosológica cuando fue descrita por Jean Martin Charcot en 1869.

Mención especial merece [Richard Knox-Olney](#), quien dedicó su vida científica a la investigación de la esclerosis lateral amiotrófica, falleciendo de la misma enfermedad en el año 2012.

En el ámbito anglosajón se le suele denominar [enfermedad de Lou Gehrig](#), famoso jugador de béisbol norteamericano.

La incidencia de la enfermedad en España según datos de la [Asociación Española de Esclerosis Lateral Amiotrófica](#) es de aproximadamente 2.800 personas, si bien su verdadera prevalencia se estima en 4.000, debido a no todos los centros hospitalarios aportan información a la encuesta revELA.

La esclerosis lateral amiotrófica «atrapa» al paciente en su propio cuerpo, incapaz de responder a los estímulos.

Son tan escasas las autorizaciones de nuevos medicamentos para esta enfermedad, que cualquier novedad despierta gran interés entre médicos y asociaciones de enfermos, entre ellas la [A.L.S. Association](#), dirigida por Barbara Newhouse.

Algunos medicamentos prometedores no han llegado a los estadios finales de la investigación. Dos ejemplos fueron [dexpramipexol](#) y [tirasemtiv](#).

La autorización de [Erdaravone](#) (MCI186) se decidió a partir de los resultados de un ensayo clínico fase 3 ([NCT01492686](#)) realizado en Japón. En él se

demostró un menor deterioro de las actividades de la vida diaria en los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Este estudio fue determinante para la aprobación del fármaco en Japón y Corea del Sur en el año 2015. La FDA contactó con la empresa subsidiaria estadounidense de [Mitsubishi Tanabe Pharma America](#) (MT Pharma) para que tramitase la solicitud en Estados Unidos.

[Edaravone](#) fue el primer medicamento para la [esclerosis lateral amiotrófica](#) tras muchos años sin novedades farmacológicas.

El medicamento se administra mediante infusión intravenosa. Su coste es elevado: mil dólares por cada infusión; un total de 146.000 dólares anuales.

En el estudio clínico fase 3 realizado a lo largo de seis meses participaron 137 pacientes, distribuidos aleatoriamente en dos grupos: *grupo de estudio* (tratados con Edaravone) y *grupo placebo*. Los resultados mostraron una menor disminución (33% de reducción) de la *capacidad funcional* en el *grupo de estudio* en relación con el *grupo placebo*.

Usando la escala de valoración [ALSFRS-R](#) se observó una diferencia entre ambos grupos de 2,49 puntos. [ALSFRS-R, es el acrónimo de Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rate Scale].

Edaravone actúa como un sumidero de radicales libres, que reduce el estrés oxidativo. El fundamento de su empleo deriva de la observación de un aumento de los procesos oxidativos celulares en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

Edaravone se usa también como tratamiento de la enfermedad isquémica aguda (30mg en infusión intravenosa de 30 minutos b.i.d., iniciando la infusión en las 24 horas siguientes al ataque isquémico, manteniendo el tratamiento durante 14 días. Referencia bibliográfica: Shinohara Y., *et al.* Edaravone (radical scavenger) *versus* sodium ozagrel (antiplatelet agent) in acute non-cardio-embolic ischemic stroke (EDO trial). *Cerebrovascular Disease*. 2009; 27: 485-92.

Edaravone se administra mediante una infusión intravenosa durante 1 hora de 60mg a lo largo de 14 días consecutivos, seguidas de otros 14 días de

descanso (*wash-out*, en la jerga farmacéutica). En ulteriores ciclos de tratamiento se sigue un protocolo idéntico.

Los efectos adversos descritos incluyen hematomas, dolor durante la deambulaci3n y cefalea. Tal vez el riesgo m1s importante es la moderada posibilidad de shock anafil1ctico durante, o tras, la infusi3n intravenosa debido a la presencia en la formulaci3n de bisulfito s3dico. Las personas asm1ticas tienen una mayor predisposici3n a sufrir alergia a los sulfitos. No existe un registro de las reacciones anafil1cticas.

MT Pharma no ha llevado a cabo estudios cl1nicos fase 3 en instituciones m1dicas en Estados Unidos, pero present3 datos en las reuniones cient1ficas de la [American Academy of Neurology: Annual Meeting](#) 2016; y Annual Meeting, en 2017).

[Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation](#) desarroll3 Edaravone en Jap3n, logrando su comercializaci3n en Jap3n y Corea del Sur en 2015. Ese mismo a1o, la FDA estadounidense le otorg3 la designaci3n de «medicamento hu3rfano» («orphan drug»); la [European Medicine Agency tom3 una decisi3n similar](#).

A continuaci3n el laboratorio (MT Pharma) solicit3 su autorizaci3n en Estados Unidos (*New Application Drug* o NDA), siendo concedida el 5 de mayo de 2017, un mes antes de la fecha prevista.

El laboratorio MT Pharma patrocina el programa de concienciaci3n y apoyo financiero de la asociaci3n de Esclerosis Lateral Amiotr3fica denominado *Walk to Defeat ALS*, en defensa de los enfermos y como est1mulo para la investigaci3n.

En la actualidad hay varias mol3culas en diversos estadios de ensayos cl1nicos para el tratamiento de esta enfermedad.

Hasta Edaravane, el 1nico f1rmaco espec1ficamente prescrito para la esclerosis lateral amiotr3fica es el [Riluzol](#) (Rilutek®) aprobado por los diversos Organismos Reguladores en el a1o 1995.

Zaragoza a 22 de octubre de 2020

Dr. Jos3 Manuel L3pez Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza