

TOPEC GLOBAL

The Omnia-Prova Education Collaborative

---

# Esclerosis múltiple en pacientes pediátricos y embarazadas

DESAFÍOS EN EL TRATAMIENTO

Dra. Lauren B. Krupp  
Directora, División Médica  
NYU Langone Health  
New York, NY

- La Dra. Krupp ha declarado que es consultora de Biogen, Everyday Health, Gerson Lehman, RedHill Biopharma, Roche, Sanofi-Aventis y Shire; que forma parte del consejo asesor de Biogen y Novartis Pharma AG, y que recibe regalías de AbbVie Pharmaceuticals, Amicus Therapeutics, Atara Biotherapeutics Inc, Biogen, Eisai, ERT Inc, Finkhar Health, IPSOS, Janssen Pharmaceuticals, Merck, Octapharma, Pfizer, Reata Pharma USA, Research Tech y SA Inventions.

Dr. Ralf Gold  
Profesor y jefe de departamento  
St Josef Spital; Ruhr University Bochum  
Bochum, Alemania

- El Dr. Gold ha declarado que recibe honorarios de consultoría de Biogen, Sanofi, Bayer, TEVA, Roche y Novartis; que es contratado para realizar investigaciones por Biogen y Novartis, y que posee acciones en Roche y Merck.

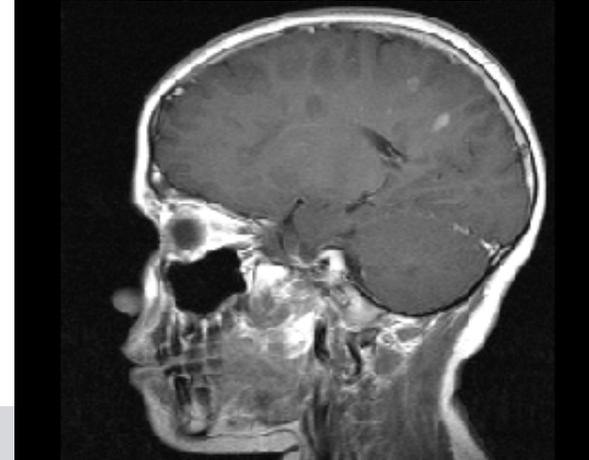
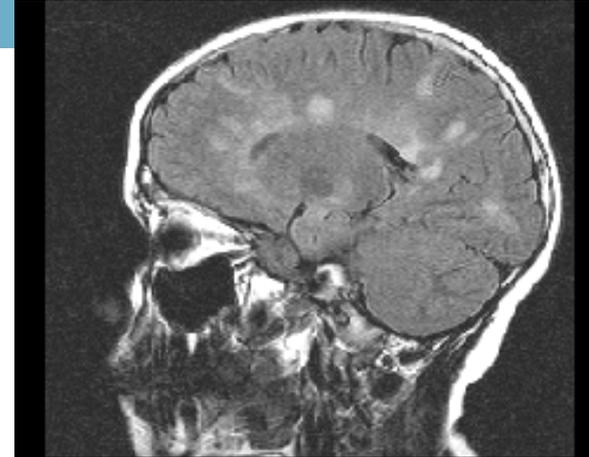
- Integrar las consideraciones de seguridad y vigilancia, además de la eficacia, en las decisiones terapéuticas inmediatas y de largo plazo relacionadas con pacientes pediátricos con diagnóstico de esclerosis múltiple (MS).
- Emplear opciones de tratamiento para controlar los síntomas de la MS en mujeres embarazadas y, al mismo tiempo, reducir el riesgo de resultados adversos en el embarazo.

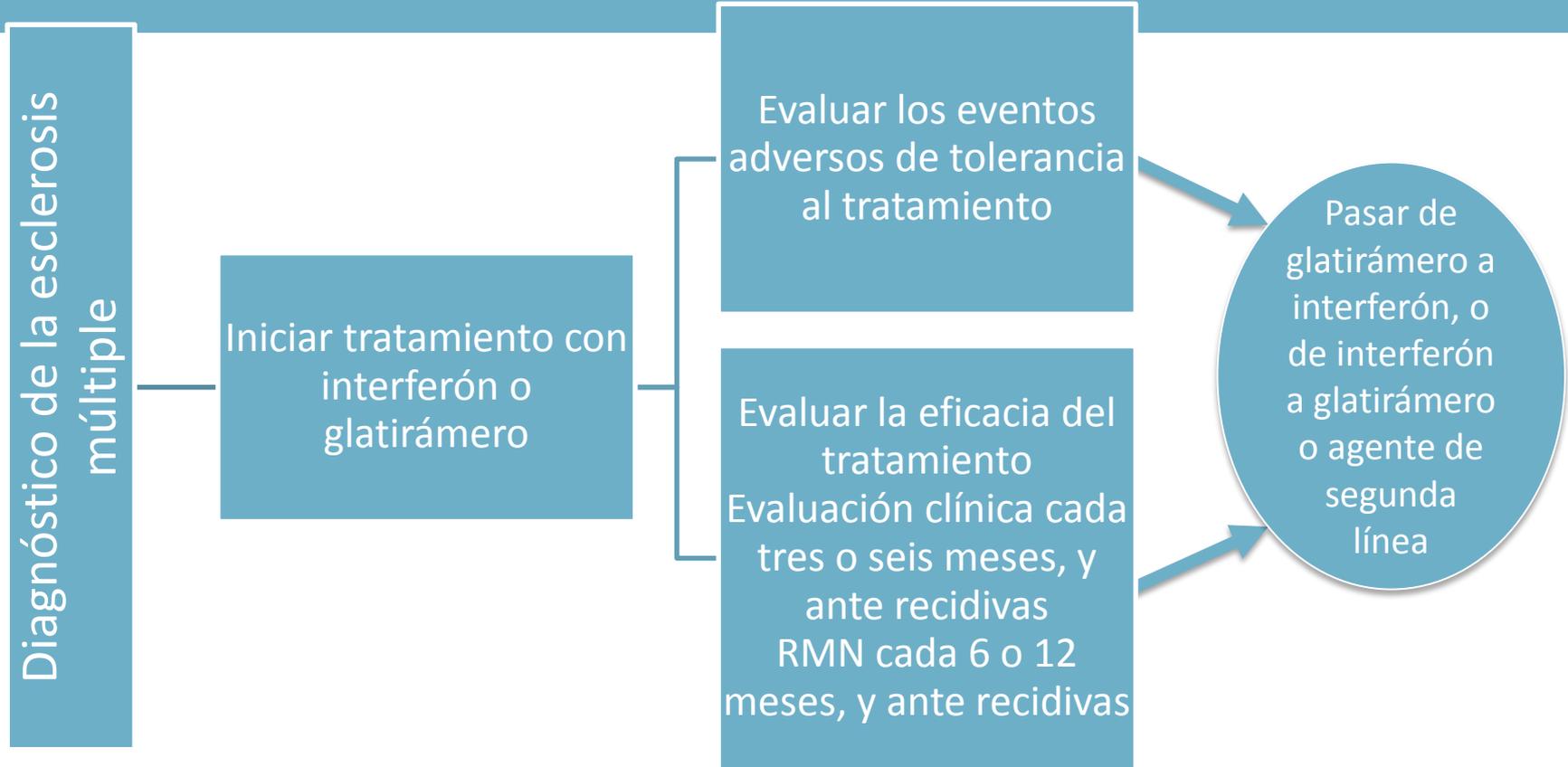
- Niño de 7 años
- Desarrolló una infección de las vías respiratorias superiores (URI)
  - Dos semanas después, presentó letargia y desarrolló ataxia
- Fue llevado a la sala de emergencias (ER)
  - Afebríl, somnoliento e incapaz de caminar sin asistencia
  - Los análisis de sangre fueron normales
  - No fue posible realizar pruebas de anticuerpos contra la glucoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG)
  - La prueba de neuromielitis óptica (NMO) resultó negativa
  - En la resonancia magnética nuclear cerebral (RMN) se observaron varias lesiones mal delimitadas y sin captación de contraste, y una lesión en el pedúnculo cerebeloso

- Se observó mejoría clínica después de la administración de metilprednisolona (25 mg/kg x 5 días)
- En líquido cefalorraquídeo (LCR) se detectó una considerable cantidad de glóbulos blancos (10/ml) , 95 % de linfocitos, proteína totales de 18, mg/100ml, glucosa de 50mEq/100 ml, ausencia de bandas oligoclonales (OCB).
- Otras pruebas:
  - Enzima convertidora de angiotensina (ACE) negativa
  - Anticuerpos antinucleares(ANA) normales
  - Eritrosedimentación (ESR) normal
  - PCR para infección viral por herpes, enterovirus y arbovirus negativos
  - La RMN de la médula espinal fue normal
- Se establece diagnóstico de encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM)
- En la RMN se observó una mejoría parcial de las lesiones y se le realizó un seguimiento de forma conservadora

# CASO PEDIÁTRICO

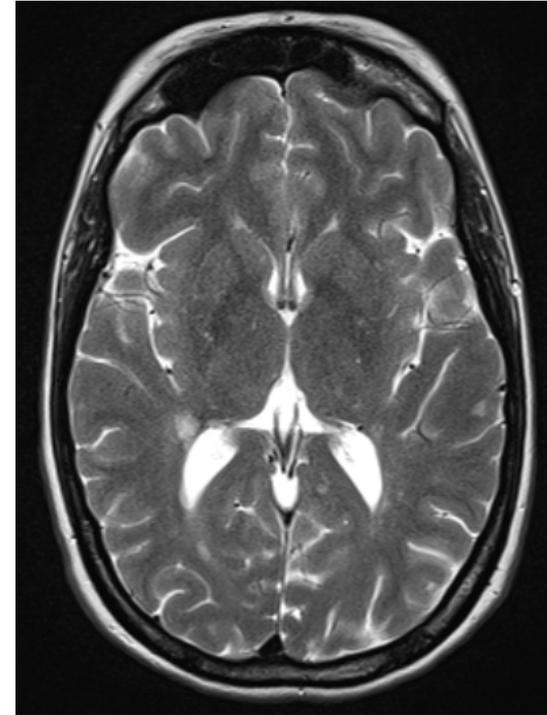
- A los 9 años de edad, presentó nuevos síntomas:
  - Diplopía, disartria y regreso de ataxia
  - Sin cambios en su estado mental
  - Nuevas lesiones en el cerebro, incluidas nuevas lesiones con captación de contraste
    - La mayoría eran lesiones aisladas
    - Dos nuevas lesiones periventriculares





# CASO DE EMBARAZO

- Mujer de 27 años, casada y madre
  - Un hijo: varón de 4 años
- Presenta neuritis óptica, y entumecimiento y hormigueo en las piernas
  - Manifiesta no haber tenido síntomas previos
- En la RMN se detecta una lesión anterior y una lesión nueva
- Se le diagnostica MS, se le administra interferón beta-1a, y se programa una nueva consulta para dentro de tres meses
- Se comunica al consultorio dos meses después e indica que está embarazada de dos meses



# DATOS RECOPIRADOS DEL REGISTRO EUROPEO DE EMBARAZOS TRATADOS CON INTERFERÓN BETA

- Presentado en la Academia Estadounidense de Neurología 2018
  - Primera publicación: abril de 2018
- ≥827 casos de embarazo expuestos a interferón beta
- Análisis preliminares
  - No existen diferencias en los porcentajes de abortos espontáneos
    - 10.7 % vs. 10–21 % (vs. la población general)
  - Nacimientos con anomalías congénitas
    - 2.0 % vs. 2.1–4.1 % (vs. la población general)
- No existen evidencias de que la exposición al interferón beta antes de la concepción o durante el embarazo provoque efectos adversos en los resultados
- Es el estudio de cohortes prospectivo más grande que se haya realizado y que proporciona datos sobre la seguridad a largo plazo de las mujeres que padecen MS y se encuentran en edad reproductiva

# EJEMPLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS PARA LA EVALUACIÓN DE RESULTADOS EN EL EMBARAZO

Estudio (estado)	Descripción	N.º estimado de pacientes	Tratamiento del estudio	Conclusiones del estudio
NCT01911767 (en curso y en proceso de selección, finalización estimada del estudio: junio de 2028)	Prospectivo, observacional, registro de exposición en el embarazo de pacientes con MS (patrocinador: Biogen)	750	Dimetilfumarato, IFN-β1a pegilado, proceso de alto rendimiento con daclizumab	Resultados negativos en nacimientos, como abortos espontáneos y dismorfismos (período: durante el embarazo y hasta las 52 semanas posteriores al parto)
NCT02749396 (en curso y en proceso de selección; recopilación final de datos en abril de 2017 para la medición de los resultados principales)	Estudio retrospectivo basado en el registro de mujeres embarazadas con MS en los países nórdicos, realizado por EPID (patrocinador: Bayer)	1671	IFN-β	Resultados adversos severos en el embarazo debido a los diferentes regímenes de exposición al IFN-β definido como un criterio de valoración compuesto, incluida la presencia de la interrupción voluntaria del embarazo debido a anomalía del feto, anomalías congénitas y resultados generales de embarazo. Complicaciones durante los resultados del embarazo (período: durante el embarazo y hasta las 52 semanas posteriores al parto)
NCT01013350 (en curso y en proceso de selección; recopilación final de datos en noviembre de 2018 para la medición de los resultados principales)	Registro de seguridad a largo plazo, prospectivo y observacional, de pacientes con MS que han participado en ensayos clínicos con cladribina (patrocinador: EMD Serono)	1190	Cladribina	Número de pacientes con efectos adversos severos Resultados de embarazos (criterio de valoración secundario)
Mahlanza et al. (planificado)	PREG-MS: Registro prospectivo de embarazos en pacientes con MS de Nueva Inglaterra (sin patrocinador)	600	DMT	Resultados en pacientes embarazadas con MS y sus hijos

- Puede pasar a la leche materna en pequeñas cantidades
- En varios casos de mujeres que recibían interferón
  - no se observaron resultados negativos en los bebés como resultado de la lactancia materna
- El Centro de Excelencia en Esclerosis Múltiple sobre Reproducción y Salud Infantil
  - considera que el interferón beta es "moderadamente seguro" durante la lactancia materna
- Un grupo francés de consenso de neurólogos
  - concluyó que el interferón se puede utilizar durante la lactancia materna

Interferón beta 1a	30 mcg vía intramuscular, una vez por semana
Interferón beta 1a	44 mcg vía subcutánea, tres veces por semana
Interferón beta 1b	250 mcg cada dos días
Acetato de glatirámero	20 mg diarios o 40 mg 3 veces por semana, vía subcutánea
Fingolimod	.5 mg diarios (solo para niños <10 años)

## Estudios observacionales

Dimetilfumarato	240 mg dos veces por día (vía oral)
Teriflunomida	14 mg una vez por día (vía oral)

# PACIENTES ADULTOS VS. PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MS

- Entre el 80 % y el 90 % de los pacientes con MS pediátrica tienen  $\leq 12$  años
- El aspecto de la RMN es similar a la de los adultos. Sin embargo, los pacientes más jóvenes se caracterizan por lo siguiente:
  - Recidivan con más frecuencia
- Acumulan nuevas lesiones en la RMN a una mayor velocidad
  - Algunos tiene dificultades en la escuela debido a los desafíos sociales o académicos
  - El cumplimiento de la toma de la medicación puede ser problemático para algunas familias