

Reactivación asintomática del virus JC en pacientes tratados con natalizumab

Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab

Chen Y, Bord E, Tompkins T, Miller J, Tan CS, Kinkel RP, Stein MC, Viscidi RP, Ngo JH, Korallnik IJ. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *Engl J Med.* 2009;361:1067-74.

Después de que la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) apareciese durante el año 2004 como una complicación del tratamiento con natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple (EM), con posterioridad a ser reportada en tres pacientes tratados con este inmunomodulador, se dirigió mucho interés hacia este hecho, primero por el riesgo de dicha patología en pacientes con EM que recibían esta medicación, y segundo por evidenciar simultáneamente la presencia de dos enfermedades desmielinizantes de etiologías y características fisiopatológicas diferentes.

Con posterioridad a esto, dicho fármaco fue sacado del mercado en el año 2005 y se inició un estudio abierto donde se reclutaron a 3.417 pacientes con tratamiento prolongado de natalizumab que participaban en distintos estudios clínicos en aquel momento, no encontrándose nuevos casos aparte de los tres reportados previamente e incluidos en el mismo, estimándose un riesgo de LMP por uso de natalizumab de 1 por 1.000 pacientes, con un promedio de desarrollo de la enfermedad de 17,9 meses después de la primera dosis y de 22 dosis.

La Food and Drug Administration (FDA) aprobó el retorno al mercado farmacológico de natalizumab a mediados del año 2006, basándose a una evaluación del riesgo-beneficio de pacientes con EM. Desde entonces hasta la actualidad aproximadamente 20.000 pacientes con EM han sido tratados con natalizumab por un periodo de 18 meses o más, siendo reportados un total de 14 casos de LMP en pacientes con EM (12 ocurridos desde la reprobación del natalizumab). Con estos nuevos casos y tomando en cuenta el número de pacientes que reciben natalizumab, la incidencia aproximada de LMP se acerca a los datos estimados inicialmente de 1 caso por 1.000 pacientes.

Recientemente ha sido publicado un estudio de 19 pacientes con diagnóstico de EM que fueron tratados con natalizumab por un periodo de 18 meses, en los que se realizó determinación cuantitativa de PCR virales, tanto en sangre como en orina, para virus JC y virus BK (otro poliomavirus similar al

virus JC) usado como control, encontrándose un incremento de la prevalencia de virus JC en orina de un valor de base de 19 a 63% ($p = 0,02$) y siendo detectada en 3 de 15 muestras de plasma y en 9 de 15 muestras de células mononucleares de sangre periférica ($p = 0,02$). Contrariamente el virus BK, utilizado como control, permaneció estable y no fue detectado en sangre; ningún paciente tuvo clínica o signos en la resonancia de LMP.

Este estudio tiene una implicación importante, debido a que evalúa la búsqueda de marcadores que permitan identificar pacientes con alto riesgo de presentar LMP, sugiriendo que la orina de estos podría ser una herramienta útil de evaluación. Sin embargo, estos datos contrastan con un estudio de muestras de orina en pacientes que recibían tratamiento con natalizumab, en el que se aceptaba que más del 40% de los pacientes eliminaban ADN del virus JC en la orina, sin significación patológica, lo que convierte a la viruria en un marcador predictivo improbable. Por otro lado, se ha encontrado que hasta en un 1 a 3% de la población general tiene viremia a cualquier punto, lo que la convierte en un problema similar. Hasta la fecha no se ha visto una relación estadísticamente significativa entre viruria o viremia y el desarrollo de LMP.

Si bien este estudio piloto tiene algunas limitaciones, como el reducido número de pacientes y la falta de análisis de LCR de los mismos que nos permite determinar una reactivación subclínica en el sistema nervioso central, deja nuevas inquietudes y mayores objetivos de investigación en un futuro, como poder determinar si la carga viral en sangre u orina constituye un marcador importante de actividad del virus en el sistema nervioso central, lo que obliga a continuar realizando mayores estudios que permitan aclarar estas dudas, y así el determinar si el uso del natalizumab no llegaría a presentar más riesgos que beneficios a largo plazo.

Todo esto amplía el terreno en el tratamiento de pacientes con EM, abriendo las esperanzas a nuevas opciones terapéuticas con fármacos inmunomoduladores, como es el caso de natalizumab, como medicamentos de segunda línea, tomando en cuenta siempre los riesgos-beneficios a la hora de evaluar de manera individual a cada paciente en la práctica diaria.

L. Ferrari y B. Silva

Servicio de Neurología, Hospital J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.