

Riluzol: revisión, consejos y puntos prácticos en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica

Riluzol: review and practical recommendations in the treatment of the amyotrophic lateral sclerosis

Jairo A. Martínez

RESUMEN

Hasta la década de los noventa el manejo de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) era sintomático; ahora existe un medicamento que detiene la progresión de la enfermedad. En 1995 la FDA de los Estados Unidos autorizó su uso del Riluzol® en ELA.

El mecanismo de acción del medicamento es complejo e incluye inhibición de la liberación de glutamato, el bloqueo de los receptores para aminoácidos excitatorios, la inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje y la estimulación de una transducción de señal dependiente de la proteína G.

El riluzol® se absorbe bien por vía oral y atraviesa la barrera hematoencefálica. Se metaboliza en el citocromo P-450 y se excreta mediante glucoronización.

El riluzol® 50 mgrs dos veces al día, aumenta la supervivencia, entre seis y 24 meses, de los pacientes con ELA que no tienen insuficiencia respiratoria importante (traqueostomía o ventilación asistida), efecto evidente en las formas bulbares y de comienzo en los miembros inferiores.

El medicamento es seguro y sus efectos secundarios más frecuentes son la astenia, la adinamia y las náuseas. Se recomienda controlar las enzimas hepáticas durante el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: glutamato, Canales de Sodio Sistema Enzimático del Citocromo P-450.

(Martínez JA. *Riluzol: revisión, consejos y puntos prácticos en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica*. *Acta Neurol Colomb* 2007;23:S28-S32).

SUMMARY

To the nineties the management of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) was symptomatic; now exist a medication that stops the progression of the illness. In 1995 the FDA in United States authorized the Riluzol® use in adult patients with ELA.

The action mechanism of the medication is complex and includes inhibition of glutamate delivery, blockade of excitatory amino acids receptors, inactivation of sodium channels voltage dependents, and the stimulation of a dependent G protein transduction.

Riluzol® is well absorbed orally and crosses the blood brain barrier (HEB). Riluzole® is metabolized in the cytochrome P-450 and is excreted by glucoronization. Riluzol® 50 mgrs twice a day, enlarges the survival, between six and 24 months, of patients with ALS that do not have important breath shortness (tracheostomy or assisted ventilation), effect evident in bulbar and lower limbs beginning forms.

The medication is safe and its secondary but frequent effects are: asthenia, adynamia and the queasiness. It is recommended control the liver enzymes during the treatment.

KEY WORDS: glutamate receptors, sodium channels, cytochrome P-450 enzyme system, hemato-encephalic barrier.

(Martínez JA. *Riluzol: review and practical recommendations in the treatment of the amyotrophic lateral sclerosis*. *Acta Neurol Colomb* 2007;23:S28-S32).

Recibido: 03/07/07. Revisado:12/07/07. Aceptado: 18/07/07.

Jairo Andrés Martínez, MD, MSc. Médico Farmacólogo. Asesor Médico & Jefe de Farmacovigilancia. sanofi-aventis de Colombia S.A.

Correspondencia: JairoAndres.Martinez@sanofi-aventis.com

INTRODUCCIÓN

Hasta la década de 1990, el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) estaba enfocado hacia tratamientos paliativos para controlar los síntomas y el uso de medicamentos sin efecto comprobado como la vitamina E1, antiglutamatos (1), dextrometorfano (2), lamotrigina (3) y aminoácidos (4) de cadena ramificada entre otros.

Hoy en día el tratamiento de la ELA continúa basado en el manejo de los síntomas además de un medicamento, el Riluzol. Este fármaco ha demostrado efectos neuroprotectores que llevan a la detención de la progresión de la patología y prolongan la sobrevivencia de los pacientes con ELA (1).

HISTORIA

El riluzol (Marca comercial: Rilutek®) fue descubierto a principio de la década de los ochenta por el laboratorio Rhône-Poulenc Rorer, hoy en día parte de la farmacéutica sanofi-aventis. Su proceso de investigación y desarrollo duró más de 10 años; antes de 1983 se realizaron estudios en laboratorio y animales de experimentación, se iniciaron en 1984 los primeros estudios en humanos con varias indicaciones neurológicas y psiquiátricas, como anticonvulsivante por ejemplo, hasta que en 1990 con base en hallazgos acerca de la fisiopatología de la ELA se enfatizó la investigación de riluzol (5) Se completaron los estudios clínicos fase III y con base en éstos, se obtuvo la primera aprobación regulatoria por parte de un país o fecha internacional de nacimiento del medicamento, siendo el 12 de diciembre de 1995 por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos (6). En la actualidad se comercializa en alrededor de 80 países y se calcula que 114.872 pacientes por año lo consumen en el mundo (7).

MECANISMO DE ACCIÓN

Riluzol es un compuesto farmacológico que pertenece a la familia de los benzotiazoles, el cual posee un efecto neuroprotector a través de un complejo mecanismo de acción que incluye varios procesos pre y postsinápticos, como la inhibición

de la liberación del glutamato (8), el bloqueo de los receptores de aminoácidos excitatorios en los cuerpos celulares, la inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje en terminaciones y cuerpos neuronales y la estimulación de una vía de transducción de señal, dependiente de la proteína G (1,5).

Las propiedades neuroprotectoras de Riluzol se han descrito en varios modelos de neurotoxicidad, tanto *in-vitro* (9) en cultivos celulares expuestos a anoxia o glutamato y en cortes de cerebro expuestos a sustancias despolarizantes como en modelos *in-vivo* (10) de isquemia focal, global y excitotoxicidad directa, atenuando la muerte celular neuronal que se producía en células expuestas al líquido cefalorraquídeo de pacientes con ELA. En animales se demostró la mejoría en la movilidad en un modelo de degeneración de neurona motora espinal en ratón que presentaba signos y síntomas similares a los observados en ELA. Los modelos humanos como en los de hipoxia hipobárica, demostraron un efecto correctivo en el electroencefalograma hipóxico, al igual que en un régimen metabólico cerebral, Riluzol demostró disminución del metabolismo neuronal (1,5).

La tabla 1 presenta otros efectos de riluzol investigados en animales, ya sea como efectos colaterales potenciales o como posibles acciones farmacológicas (1) (Tabla 1):

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética del Riluzol se evaluó en voluntarios sanos en administración de dosis oral única de 25 a 300 mg y tras una administración oral de dosis múltiples de 25 a 100 mg dos veces al día. Los niveles plasmáticos aumentan de forma lineal con la dosis, en dosis múltiples (10 días de tratamiento con 50 mg dos veces al día) alcanza el estado estacionario en menos de cinco días. El Riluzol se absorbe rápidamente tras la administración oral con concentraciones plasmáticas máximas que aparecen entre los 60 y 90 minutos, absorbiéndose alrededor del 90 por ciento de la dosis, teniendo una biodisponibilidad absoluta del 60 por ciento. La distribución del riluzol es amplia en el organismo, atravesando la barrera hematoencefálica. El Riluzol inalterado es el componente principal en el plasma y se meta-

TABLA 1. EFECTOS NEUROPROTECTORES DEL RILUZOL (1).

Efecto	Acción de Riluzol
Sedación	Constituye el principal efecto colateral observado en animales
Efectos cardiovasculares	No se observó ningún efecto notable
Efectos respiratorios	No se notó ningún efecto
Efectos anticonvulsivantes	Potente contra convulsiones inducidas por aminoácidos excitatorios y electroshock, pero menos eficaz en otros modelos de convulsión
Actividad en cambios de humor	Inactivo en pruebas que predicen actividad neuroléptica, ansiolítica, antidepresiva y psicoestimulante
Dolor	Sin efecto cuando se administra oralmente o en forma endovenosa; algún efecto anestésico local en dosis elevadas cuando se aplica por infiltración

boliza ampliamente en el hígado por el citocromo P-450 sufriendo una posterior glucuronización. La eliminación ocurre principalmente por orina en alrededor del 90 por ciento de la dosis. En poblaciones especiales como pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada o en ancianos, no hay diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos (1,11).

INDICACIONES

El riluzol se encuentra aprobado como tratamiento coadyuvante de la ELA, busca prolongar la vida o el tiempo hasta la instauración de la ventilación mecánica en este tipo de pacientes. Los estudios clínicos han demostrado que Riluzol aumenta la supervivencia en pacientes con ELA, que no han sido intubados para ventilación mecánica y sin traqueostomía. No hay evidencia que Riluzol ejerza un efecto terapéutico sobre la función motora, la función pulmonar, las fasciculaciones, la fuerza muscular y los síntomas motores. En las etapas finales de ELA, no se ha demostrado efectividad de Riluzol (11).

ESTUDIOS CLÍNICOS

La evaluación clínica inicial se realizó en

dos estudios centrales, para evaluar eficacia y seguridad en pacientes con ELA. Los estudios de Bensimon y colaboradores (12) y de Lacomblez y colaboradores (13), tuvieron un diseño multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en grupos paralelos e incluyeron 1.1 (14) pacientes con diagnóstico de ELA típica con una duración inferior a cinco años, entre los 18 y los 75 años de edad y con una función respiratoria de por lo menos el 60 por ciento del valor normal estimado de capacidad vital forzada. El criterio primario de eficacia se estableció como el tiempo hasta la muerte, traqueostomía, intubación y en uno de los estudios llegada a ventilación artificial. Dentro de los criterios de eficacia secundaria se encontraban una variedad de evaluaciones funcionales como prueba muscular manual, escala modificada bulbar y sobre extremidades de Norris, prueba de función respiratoria, impresión global clínica modificada y escalas visuales análogas relativas a cuatro síntomas: fasciculaciones, calambres, rigidez y cansancio (12,13).

El estudio de Bensimon tuvo un seguimiento de 12 a 21 meses, la supervivencia se prolongó significativamente en los pacientes que recibieron riluzol en comparación con los pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 17,7 meses para el grupo de riluzol frente a 14,9 meses para el grupo placebo (12). Los resultados del estudio de Lacomblez con un seguimiento a 18 meses reportaron una mediana del tiempo de supervivencia de 16,5 meses para el grupo de Riluzol frente a 13,5 meses para el grupo placebo. Los resultados mostraron que Riluzol extiende la sobrevida de forma significativa, en las evaluaciones realizadas a los 12 y 18 meses de seguimiento, el beneficio se observó tanto en pacientes con inicio bulbar de la enfermedad como en pacientes con aparición de la enfermedad en las extremidades (13). En cuanto a eficacia secundaria el estudio de Bensimon demostró una disminución estadísticamente significativa en el nivel de deterioro de la fuerza muscular con riluzol, siendo un tercio menor en comparación a los del grupo placebo (12). El beneficio óptimo del tratamiento se observó a la dosis de 100 mg/día (50 mg dos veces al día). Los anteriores estudios demostraron por primera vez que un fármaco puede tener un efecto en la probabilidad de sobrevida de los pacientes con

ELA cuando se compara con placebo, teniendo en claro que el riluzol incrementa la probabilidad de sobrevivida, pero no cura la enfermedad (1,11). Un meta-análisis que incluyó los anteriores estudios, mostró un efecto menos marcado del Riluzol sobre la supervivencia, al compararlo con el placebo, aunque las diferencias se mantuvieron estadísticamente significativas. Se han realizado estudios fase IV retrospectivos en la práctica clínica, con base en tres bases de datos, los cuáles indican que la ganancia de supervivencia puede extenderse entre los 6 y 20 meses (14,15).

Hasta la fecha de esta publicación, en PubMed, se encontraban registrados 593 artículos que mencionaban en sus páginas al riluzol (16).

Seguridad clínica

En estudios clínicos fase III y IV realizados en Europa y Norteamérica, los efectos secundarios más frecuentes relacionados con riluzol fueron: astenia, náuseas y elevaciones en las pruebas de función hepática. Durante el tratamiento, se recomienda valorar las enzimas hepáticas de forma periódica. En general el medicamento se considera con un favorable perfil de seguridad con muy pocos eventos secundarios serios (11,14,17).

Recomendaciones prácticas

Con base en la revisión de la literatura (17-20), varias asociaciones científicas como la Asociación Americana de Neurología (ANA) (17) y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) (14), han realizado publicaciones sobre consejos, puntos prácticos, recomendaciones y guías para el tratamiento de la ELA y el uso de riluzol; a continuación se presentan de forma concisa:

I. Consejos prácticos en el tratamiento de ELA con riluzol (ANA) (17):

- A. La evidencia clase I (Tabla 2) sugiere que Riluzol puede prolongar la supervivencia en pacientes con ELA quienes tienen:
1. Definitiva o probable ELA de acuerdo con los criterios de la Federación Mundial de Neurología (otras causas de atrofia muscular progresiva se han excluido).

2. Síntomas presentes por menos de cinco años.
3. Capacidad vital forzada mayor del 60 por ciento de lo predicho.
4. Sin traqueostomía.

B. Pacientes con ELA, para quienes la evidencia clase I*, no respalda el uso de Riluzol, pero que de acuerdo con la opinión de expertos sugiere beneficios potenciales incluye aquellos que tienen:

1. Sospecha de una posible ELA por los criterios de la Federación Mundial de Neurología.
2. Síntomas presentes por más de cinco años.
3. Capacidad vital forzada menor del 60 por ciento de lo predicho.
4. Traqueostomía para prevenir únicamente la aspiración (independiente del ventilador).

C. El consenso de expertos de la ANA sugiere que es incierto el beneficio del riluzol para pacientes que:

1. Requieren traqueostomía para ventilación.
2. Otras enfermedades incurables que atentan contra la vida.
3. Otras formas de enfermedad de células en astas anteriores.

II. Puntos prácticos en el tratamiento de ELA con riluzol (EFNS)14:

1. Los pacientes con ELA deben recibir tratamiento con riluzol 50 mg dos veces al día.
2. Los pacientes en tratamiento con Riluzol, por seguridad deben ser monitoreados periódicamente.
3. El tratamiento con Riluzol debe iniciarse lo antes posible luego que el paciente ha sido informado de su diagnóstico, teniendo dentro de su conocimiento los potenciales beneficios terapéuticos y potenciales efectos secundarios. Se deben discutir con el paciente y sus cuidadores las expectativas reales en cuanto a eficacia y seguridad del medicamento.
4. El tratamiento con riluzol debe considerarse en atrofia espinal muscular progresiva y esclerosis primaria lateral que tengan un familiar en primer grado con ELA.
5. Los pacientes con episodios esporádicos de

atrofia espinal muscular progresiva, esclerosis primaria lateral o paraplejías espásticas hereditarias no deben tratarse con riluzol.

6. Independientemente de la predisposición familiar, todos los pacientes con enfermedad sintomática de la neurona motora que además lleven mutación en el gen SOD1 se les debe ofrecer el tratamiento con riluzol.
7. En la actualidad es insuficiente la evidencia para recomendar el tratamiento con vitaminas, testosterona, antioxidantes como coenzima Q-10 y ginkgo biloba, terapia con inmunoglobulinas intravenosas, ciclosporina, interferones, copaxona, ceftriaxona, minociclina, factor de crecimiento vascular endotelial o células madre pluripotenciales (stem cells).

A pesar de que el manejo sintomático del paciente con ELA no ha cambiado considerablemente por la adición de riluzol, ha demostrado que brinda beneficios sustanciales a los pacientes con ELA como neuroprotección, disminución de la progresión de la enfermedad y prolongación de la supervivencia (1,8,14,21). De acuerdo con las recomendaciones vigentes, riluzol debe administrarse lo antes posible luego del diagnóstico de esta enfermedad neurodegenerativa fatal (14).

TABLA 2. DEFINICIONES PARA CLASIFICAR LA EVIDENCIA (ANA)17:

Clase I: Evidencia provista por uno o más estudios clínicos aleatorizados y controlados, bien diseñados, incluyendo metaanálisis de tales estudios.

Clase II: Evidencia provista por estudios observacionales con controles simultáneos (ejemplo: casos control y estudios de cohorte).

Clase III: Evidencia provista por opinión de expertos, series de casos, reporte de casos y estudios con controles históricos.

REFERENCIAS

1. Rilutek® (Riluzol). Monografía del producto. Rhône-Poulenc Rorer. 1996.
2. Asmara H et al. A pilot trial of dextromethorphan in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 56: 197-200.
3. Eisen A et al. Anti-glutamate therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a trial using lamotrigine. *Can J Neurol Sci* 1993; 20(4): 297-301.
4. Testa D. Branched-chain amino acids in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1989; 236: 445-447.
5. Roquet F et al. Riluzol, Expert Report on the Pharmacotoxicological Documentation. Rhône-Poulenc Rorer. 31 Marzo 1995. 42p.
6. Food and Drug Administration (FDA). Rilutek® (Riluzol) approval. December 12, 1995.
7. Megard-Navarro I, Leclerc S. Periodic Safety Update Report for Riluzole for the period 13-Dec-2004 to 12-Jun-2005. Sanofi-Synthelabo Recherche. 19-Dec-2005. 42p.
8. Martin D, Thompson MA, Nadler JV. The neuroprotective agent riluzole inhibits release of L-glutamate and L-aspartate from slices of hippocampal area CA1. *Br J Pharmacol* 1991; 104 (Suppl): 240.
9. Dessi F, Ben-Ari Y, Charriaut-Marlangue C. Riluzole prevents anoxic injury in cultured cerebellar granule neurons. *Eur J Pharmacol* 1993; 250: 325-328.
10. Wahl F et al. Effect of Riluzole on focal cerebral ischaemia in rats. *Eur J Pharmacol* 1993; 230: 209-214.
11. Rilutek® (Riluzol). Información de Prescripción. Grupo sanofi-aventis. Julio 18 de 2005.
12. Bensimon G et al. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 585-591.
13. Lacomblez L et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis/riluzole study group II. *Lancet* 1996; 347: 1425-1431.
14. Andersen PM et al. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *European Journal of Neurology* 2005; 12: 921-938.
15. Turner MR, et al. Clinical Trials in ALS: An Overview. *Seminars in Neurology* 2001; 21: 167-175.
16. Riluzole: búsqueda en www.pubmed.org realizada el 11 de Octubre de 2006.
17. Greenberg MK et al. Consejos Prácticos en el Tratamiento de ELA con Riluzol: Reporte del Subcomité de Estándares de la Academia Americana de Neurología. *Neurology* 1997; 49: 657-659.
18. Miller RG et al. The ALS Patient Care Database: Goals, design, and early results. *Neurology* 2000; 54: 53-57.
19. Talbot K. Motor neurone disease. *Postgrad Med* 2002; 78: 513-519.
20. Howard RS, Orrell RW. Management of motor neurone disease. *Postgrad Med* 2002; 78: 736-741.
21. Miller RG et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003; 4(3): 191-206.