

Avances en las miopatías inflamatorias

- > dermatomiositis (DM)
- > polimiositis (PM)
- > miositis por cuerpos de inclusión (MCI)



SABER Y ENTENDER



Este documento presenta el estado actual de los conocimientos científicos sobre las miopatías inflamatorias. Se trata de una versión actualizada con ocasión de las Jornadas de las Familias organizadas en 2014 por la AFM-Téléthon (Asociación Francesa contra las Miopatías).

Estos textos, destinados a personas con una enfermedad neuromuscular y a sus familias, están disponibles, en francés, en la web de la AFM-Téléthon:

WEB www.afm-telethon.fr.

Estos documentos no pueden, bajo ningún concepto, sustituir la opinión de un especialista, aunque sí pueden facilitar el diálogo con el equipo asistencial.





Índice

Redacción del texto original

▪ Myoinfo,
Departamento de Información
sobre las Enfermedades
Neuromusculares de la AFM-
Téléthon, Évry (Francia)

Supervisión del texto original

▪ El Prof. Olivier Benveniste
y el Dr. Aude Rigolet, del
Servicio de Medicina
Interna del hospital Pitié-
Salpêtrière de París
(Francia)

Traducción al español (2016)

▪ Sergio Gómez Blanco &
Elena Sánchez Trigo
(Universidade de Vigo),
Vigo (España)

Revisión experta

▪ Dra. Carmen Navarro
Fernández Balbuena,
neuropatóloga, Emérito
Clínico, exdirectora del
Instituto de Investigación
Biomédica de Vigo (CHUVI)
(España), exjefe de Servicio
de Patología (Hospital
Meixoeiro, CHUVI)

Coordinación en España

▪ ASEM Galicia, Vigo
www.asemgalicia.com/ para
la Federación ASEM,
Barcelona
www.asem-esp.org/

Editada en Barcelona por
Federación ASEM 2016

Serie: Saber y entender.
Avances en investigación
ISSN: 2340-7832

Aspectos destacados.....	2
¿Qué son las miopatías inflamatorias?.....	3
¿Cuál es la causa de las miopatías inflamatorias?.....	3
¿Cuál es el estado actual en la investigación de las miopatías inflamatorias?.....	5
Bases de datos para conocer mejor las miopatías inflamatorias	5
Mejorar la descripción de la historia natural de la miositis por cuerpos de inclusión	6
Desarrollar modelos animales y celulares para comprender mejor los mecanismos subyacentes que ocasionan las miositis	6
Pistas terapéuticas y tratamientos en las miositis.....	7
Arsenal terapéutico en la dermatomiositis y en la polimiositis	7
Actualización de la revisión Cochrane sobre los tratamientos de las dermatomiositis y las polimiositis.....	7
Efectos positivos del entrenamiento físico en las miositis.....	8
Ensayos de BAF312	8
En las miositis refractarias	8
Pistas terapéuticas y tratamientos en la miositis por cuerpos de inclusión.....	9
El alemtuzumab.....	9
El ejercicio físico	9
Inhibir la producción de miostatina mediante genoterapia.....	9
Inhibir la miostatina con el tratamiento BYM338.....	9
La rapamicina	10

*
* *

Aspectos destacados

> En diciembre de 2013, se publicó el informe de un **seminario de trabajo dedicado a la miositis por cuerpos de inclusión** organizado por el ENMC (siglas en inglés de Centro Europeo de las Enfermedades Neuromusculares) del 2 al 4 de noviembre de 2011 en Naarden (Países Bajos).

> En septiembre de 2013, se publicó el informe de otro **seminario** organizado por el ENMC del 30 de noviembre al 2 de diciembre de 2012 en Naarden en el que **se abordó el diagnóstico anatomopatológico en las miositis idiopáticas**.

> Un laboratorio del hospital Pitié-Salpêtrière (París) creó una **base de datos** para el seguimiento de personas con miositis.

> Desarrollo de **modelos de ratón con polimiositis experimental**.

> **Efectos beneficiosos del entrenamiento de resistencia** en 23 personas con miositis.

> **En las miositis:**

• **Dos ensayos de BAF312**, un inmunomodulador, están en marcha. Uno en 56 personas con dermatomiositis y el otro en 30 personas con polimiositis. Se lleva a cabo en Canadá, Estados Unidos, Hungría, Japón, Polonia y en la República Checa. En el momento de la redacción de este texto estaba seleccionándose a los participantes.



> En las miositis refractarias:

- **Ensayo FORCE** en 12 personas con miositis refractaria en Francia. El rituximab conlleva una mejoría en alrededor del 50 % de los casos.
- **Ensayo de fase II del tocilizumab**, un inmunomodulador. En el momento de la redacción de este texto este ensayo estaba en fase de preparación en Estados Unidos.

> En las miositis por cuerpos de inclusión

- **Ensayo de fase I de genoterapia** con el gen de la folistatina en 15 personas en Estados Unidos. En el momento de la redacción de este texto se estaba seleccionando a los participantes.
- **Ensayo de fase II/III de BYM338** en 240 personas con miositis por cuerpos de inclusión (aproximadamente diez de ellas en Francia). En el momento de la redacción de este texto estaba seleccionándose a los participantes.
- **Ensayo de rapamicina**, un inmunosupresor. En el momento de redacción de este texto este ensayo estaba en fase de preparación en Francia.

¿Qué son las miopatías inflamatorias?

Las miopatías inflamatorias (o miositis) forman el grupo de las enfermedades inflamatorias del músculo. Estas enfermedades se denominan autoinmunes y no son hereditarias.

Las miopatías inflamatorias son enfermedades raras que afectan aproximadamente a 6 o 7 personas de cada 100 000.

Se caracterizan por una debilidad muscular (desde la simple molestia a la parálisis completa) y, con menor frecuencia, por dolores musculares. Dependiendo de las diferentes formas, las miositis a veces provocan dolores articulares o manifestaciones cutáneas, así como problemas cardíacos y pulmonares que hacen que adquieran una mayor gravedad.

La clasificación de las miositis se establece en función de los tipos de síntomas, de las características inmunológicas y de los cambios en el aspecto del tejido muscular al microscopio (criterios histológicos).

En los últimos años, la clasificación de las miositis ha estado en constante evolución. Actualmente, se distinguen 5 tipos principales:

- la dermatomiositis (DM)
- la polimiositis (PM)
- la miositis de superposición
- la miositis por cuerpos de inclusión (MCI)
- la miopatía necrotizante autoinmune

¿Cuál es la causa de las miopatías inflamatorias?

En las miopatías inflamatorias, se produce un desarreglo del sistema inmunitario que le lleva a atacar otras partes del propio organismo (enfermedad autoinmune), principalmente el músculo esquelético.

*Una **enfermedad autoinmune** es una enfermedad en la que se produce un desarreglo del sistema inmunitario (encargado normalmente de proteger a un organismo contra ataques exteriores: microbios, virus...) y va a atacar otras partes del organismo de su anfitrión.*

*Una **enfermedad rara** es aquella que afecta a menos de una de cada 2 000 personas. Las enfermedades raras en Francia son objeto de una política de salud pública común en los ámbitos de la investigación, la información y el tratamiento.*

*Los **músculos esqueléticos** son los músculos que están unidos al esqueleto. Cuando se contraen, hacen que se muevan las diferentes partes del cuerpo. Como están controlados por la voluntad, también se denominan **músculos de contracción voluntaria** o incluso **músculos estriados**, debido a su aspecto estriado al observarlos con el microscopio.*



Según el tipo de miositis intervienen diferentes mecanismos inmunitarios.

*El **complemento** es un sistema complejo, compuesto por diferentes proteínas, que está implicado en la defensa del organismo por el sistema inmunitario.*

*Los **linfocitos T citotóxicos CD8⁺** son glóbulos blancos especializados del sistema inmunitario. Liberan proteínas tóxicas dirigidas contra las células que atacan. Estas proteínas tóxicas perforan la membrana celular, provocando una entrada excesiva de agua en las células, que acaban rompiéndose.*

*La **necrosis celular** es una muerte accidental de las células debida a factores externos (falta de oxígeno, intoxicación, enfermedad...). Si la célula está demasiado dañada, se necrosa: se llena de agua hasta el punto de romperse. Esto conduce al derrame del contenido de la célula en el medio extracelular, provocando una inflamación y lesiones en los tejidos de su alrededor.*

*Los **autoanticuerpos** son anticuerpos que reaccionan contra partes de su propio organismo, como el músculo.*

*La **creatina-cinasa** es una enzima muscular que desempeña un papel en la producción de energía directamente utilizable por las células. Tiene una importante presencia en las células musculares y se libera en la circulación sanguínea en caso de afectación muscular. Su nivel en la sangre es útil en el diagnóstico de ciertas miopatías.*

En la **dermatomiositis (DM)**, el sistema inmunitario ataca en primer lugar los vasos sanguíneos de la piel y del músculo por una acumulación anormal del complemento en estos vasos. Las razones de esta activación aumentada y anormal del complemento siguen siendo desconocidas, aunque los investigadores han formulado algunas hipótesis.

La destrucción de los vasos sanguíneos provoca una disminución del aporte de sangre a las fibras musculares que conlleva una disminución de su volumen y se atrofian. Después, diferentes tipos de células inmunitarias van a invadir la zona dañada (infiltrado inflamatorio), agravando el estado de las fibras musculares.

En la **polimiositis (PM)**, las fibras musculares presentan en su superficie señales anormales características de un agente extraño (microbio, virus...). Los linfocitos T citotóxicos (CD8⁺) reaccionan a estas señales atacando las fibras musculares y destruyéndolas.

En la **miositis por cuerpos de inclusión (MCI)**, se observa, por una parte, la presencia en las fibras musculares de agregados de proteínas tóxicas, denominadas inclusiones. Por otra, se observa también cómo algunas fibras musculares son invadidas por células inmunitarias, principalmente linfocitos T CD8⁺, como en la polimiositis.

No se conoce la causa inicial del ataque inmunitario y es posible que las características autoinmunes de esta enfermedad solo sean las consecuencias de otro acontecimiento primario (como la aparición de las inclusiones).

La **miositis necrotizante** es una miositis que se caracteriza por una necrosis muscular importante y con escaso infiltrado inflamatorio o ausencia del mismo.

Se diferencian las formas relacionadas con la presencia de autoanticuerpos específicos —como los anti-SRP (de *signal recognition particles* o partículas de reconocimiento de la señal) o miopatía con anti-SRP, o como los recientemente descubiertos anticuerpos anti-HMGCR (para 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa)—, de las formas sin autoanticuerpos a veces asociadas a una neoplasia.

Recientemente, se ha demostrado una correlación estricta entre los niveles de autoanticuerpos anti-SRP o anti-HMGCR y la actividad de la creatina-cinasa.

Un primer estudio francés realizado en 206 personas con miopatía necrotizante mostró que 45 presentaban una forma relacionada con los anti-HMGCR y el 44 % de ellas estaban siendo tratadas con estatinas. La gran mayoría (97,7 %) de las personas con anticuerpos anti-HMGCR presentaba un déficit muscular. No se ha registrado ningún signo extramuscular.

La **miositis de superposición** es una miositis que se define por la presencia de manifestaciones extramusculares o extracutáneas o por la presencia de autoanticuerpos específicos de las miositis (por ejemplo, el síndrome de antisintetasa que asocia la presencia de autoanticuerpos anti-Jo-1, miositis y problemas articulares, cutáneos y pulmonares).



En relación con las otras miositis, los mecanismos implicados se conocen mucho peor, especialmente porque su diferenciación dentro del grupo de las miositis es muy reciente.

¿Cuál es el estado actual en la investigación de las miopatías inflamatorias?

El ENMC (siglas en inglés de Centro Europeo de las Enfermedades Neuromusculares) organizó, del 2 al 4 de diciembre de 2011 en Naarden (Países Bajos), un **seminario** dedicado a la **miositis por cuerpos de inclusión**. Reunió a 24 participantes (clínicos, investigadores, padres y madres) de 9 países (Alemania, Australia, Bélgica, Dinamarca, Estados Unidos, Francia, Países Bajos, Reino Unido y Suecia). El informe de este seminario del ENMC se publicó en diciembre de 2013.

Los principales temas tratados durante este seminario fueron los criterios de diagnóstico de las miositis por cuerpos de inclusión, las investigaciones inmunológicas y genéticas, los estudios de historia natural, los protocolos de ensayos clínicos, los criterios de evaluación, las bases de datos y los estándares de asistencia sanitaria.

Al final del mismo, se propusieron criterios de diagnóstico más específicos con el objetivo de poder identificar mejor aquellos casos en los que un tratamiento podría ser eficaz. Se destacó tanto la necesidad de coordinar las bases de datos como el interés que presenta la prueba muscular cuantitativa del cuádriceps para evaluar la eficacia de un tratamiento en el marco de los ensayos clínicos.

Otro **seminario ENMC**, dedicado al **diagnóstico anatomopatológico** (es decir, la observación al microscopio de las lesiones del tejido muscular extraído por biopsia muscular) **en las miopatías inflamatorias idiopáticas**, tuvo lugar del 30 de noviembre al 2 de diciembre de 2012 en Naarden (Países Bajos). Reunió a 21 participantes (clínicos, investigadores, padres y madres) de 9 países (Alemania, Bélgica, España, Estados Unidos, Finlandia, Francia, Países Bajos, Reino Unido y Suecia). Su informe se publicó en septiembre de 2013.

Los debates trataron sobre la clasificación de las miopatías inflamatorias, la normalización e interpretación de las biopsias musculares, cambios en los tejidos, nuevos descubrimientos sobre los autoanticuerpos y los reguladores inmunitarios en las miopatías inflamatorias.

Bases de datos para conocer mejor las miopatías inflamatorias

El desarrollo de bases de datos de pacientes permite realizar un censo (exhaustivo cuando se trata de un registro) de las personas afectadas por una misma enfermedad, precisar la historia natural de la misma y establecer correlaciones genotipo/fenotipo.

Establecer la historia natural de la enfermedad es un requisito previo esencial antes del inicio de ensayos terapéuticos. Esto es aún más cierto cuando la progresión de la enfermedad es variable, como sucede con las miopatías inflamatorias.

El Centro Europeo de las Enfermedades

Neuromusculares (ENMC) es una organización internacional que tiene como objetivo apoyar la investigación en el campo de las enfermedades neuromusculares. Organiza periódicamente encuentros internacionales que reúnen a científicos y clínicos y en los que se aborda un tema concreto.

Web www.enmc.org/home/

En medicina, la **historia natural de una enfermedad** consiste en la descripción de sus diferentes manifestaciones así como su evolución a lo largo del tiempo sin ningún tipo de tratamiento (fármacos, fisioterapia, cirugía, etc.).

Los estudios sobre las **correlaciones genotipo/fenotipo** buscan la existencia de lazos entre las características genéticas, el genotipo, y las características que tienen una expresión externa, el fenotipo (talla, color y forma de los ojos, color del cabello, manifestación de una enfermedad...). De este modo también se puede identificar una relación más o menos estrecha entre la presencia de una anomalía genética de un tipo u otro y de las manifestaciones de un tipo u otro de una determinada enfermedad genética.



Un laboratorio del hospital Pitié-Salpêtrière (París) creó una base de datos para el seguimiento de personas con miositis. Los primeros dosieres fueron recogidos en agosto de 2013. La base de datos para las miositis cuenta, actualmente, con 950 dosieres.

Mejorar la descripción de la historia natural de la miositis por cuerpos de inclusión

Algunos estudios realizados a grupos importantes de pacientes permitieron una mejor caracterización de ciertas miositis desde el punto de vista clínico e inmunológico.

Durante 9 meses, se realizó en Francia un estudio de la evolución de la miositis esporádica por cuerpos de inclusión en 22 personas con esta enfermedad. El objetivo no solo era estudiar la historia natural de la misma, sino también identificar criterios útiles para futuros ensayos clínicos.

Los resultados publicados en 2012 mostraron que, al cabo de 9 meses, la función muscular más débil correspondía a la prensión de la mano, la flexión de la muñeca y la flexión del codo, la extensión de la rodilla y la flexión del tobillo. La fuerza de extensión de la rodilla es la que más disminuyó en el período de realización de este estudio.

Este trabajo tuvo lugar durante 4 años en 13 personas con miopatía esporádica por cuerpos de inclusión. Los resultados, publicados muy recientemente, muestran que la fuerza muscular continuó deteriorándose, especialmente la de la extensión de la rodilla y la de la flexión y extensión del tobillo. Estos trabajos confirman, después de 4 años de seguimiento, que la fuerza de extensión de la rodilla es un buen indicador para el seguimiento de personas con miositis esporádica por cuerpos de inclusión.

Desarrollar modelos animales y celulares para comprender mejor los mecanismos subyacentes que ocasionan las miositis

Para estudiar los mecanismos moleculares y celulares subyacentes en las miositis y probar nuevas pistas terapéuticas, los investigadores desarrollan modelos animales que reproducen los signos clínicos de la enfermedad.

Si bien los modelos animales de dermatomiositis son muy difíciles de conseguir, se han desarrollado, especialmente por el trabajo de equipos franceses, ratones **modelo de polimiositis y de miositis por cuerpos de inclusión**.

Estos ratones **modelo de polimiositis experimental** se obtuvieron muy recientemente inyectándoles miosina. Los ratones presentaban una debilidad muscular y una inflamación similar a la observada en la polimiositis en el ser humano.

Los investigadores trabajan también en **células musculares de personas con miositis** que proceden de biopsias musculares o de donaciones de tejido.

Cómo hacer una donación de tejido

En Francia, cuando se realiza una intervención quirúrgica o una biopsia, la persona puede, si lo desea, aprovechar la ocasión para hacer una donación de tejido a Myobank AFM-Télérthon del Instituto de Miología (París).

*Un **modelo celular** permite estudiar los mecanismos biológicos de una enfermedad a partir de células cultivadas en el laboratorio que reproducen las características de la misma. Estas células pueden provenir de personas que tienen dicha enfermedad. Asimismo, un modelo celular permite evaluar los efectos de un tratamiento potencial.*

*Un **modelo animal** es un animal que reproduce las características de la enfermedad (tanto genéticas como clínicas), lo que permite el estudio de los mecanismos de la misma o el ensayo de los posibles tratamientos.*

El Myobank-AFM Télérthon del Instituto de Miología (situado en el hospital Pitié-Salpêtrière de París) es un banco de tejidos para la investigación. Fue creado por la AFM para recoger y conservar muestras de tejidos (músculo, piel...) y enviarlas a equipos de investigación que trabajan en el ámbito de las enfermedades raras.

>> Se puede consultar en francés: «ADN, cellules, tissus... des banques pour la recherche».

Repères Savoir & Comprendre, AFM, febrero de 2009.

Web www.institut-myologie.org/ >Recherche> Don de tissu. MYOBANK-AFM de l'Institut de Myologie.



Para ello, hay que hablar con el cirujano y este, o la propia persona, debe informar a Myobank:

- por teléfono  (01 42 17 74 63 / 01 42 17 75 06)
- por e-mail (myobank-afm@institut-myologie.org)

Myobank se pone en contacto con el médico para organizar, de acuerdo con la estricta normativa legal y sanitaria, la recogida del material biológico (tejidos, células, ADN), su almacenamiento y su envío a los equipos de investigación que lo soliciten.

El estudio de ratones modelo mostró, especialmente, la implicación de las células T reguladoras (linfocitos Treg) en el desarrollo de las miositis. Las células T reguladoras (linfocitos Treg) son células inmunitarias capaces de modular la actividad de los linfocitos T.

En la polimiositis y en la miositis por cuerpos de inclusión, estos linfocitos Treg estarían alterados y serían menos numerosos, lo que conllevaría una sobreactivación de los linfocitos T tóxicos para las células musculares.

Una pista terapéutica podría consistir en identificar los linfocitos T sobreactivados o en aumentar el número de estos linfocitos Treg.

En el momento de la redacción de este texto, estaban en fase de desarrollo modelos de ratón con **miopatía necrotizante**.

Pistas terapéuticas y tratamientos en las miositis

El tratamiento actual se basa en un conjunto de medicamentos dirigidos a modular la actividad del sistema inmunitario (inmunosupresores). Estos tratamientos son más o menos eficaces según las miositis, las personas y los períodos de la enfermedad.

Arsenal terapéutico en la dermatomiositis y en la polimiositis

- Corticoterapia asociada a medidas dietéticas.
- Agentes inmunosupresores: metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetilo, etc.
- Inmunoglobulina por vía intravenosa.
- Antilinfocitos B: Rituximab[®].

Actualización de la revisión Cochrane sobre los tratamientos de las dermatomiositis y las polimiositis

En 2012, una actualización de una revisión Cochrane publicada en 2005 examinó los tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores en las dermatomiositis y las polimiositis.

Los autores seleccionaron 10 ensayos que correspondían a un total de 258 participantes. Dado el bajo número de participantes en estos estudios, los datos están por confirmar.

Los 4 ensayos en los que los participantes se distribuyeron al azar en los diferentes grupos (ensayos aleatorios) comparando la plasmaféresis y la leucaféresis, el eculizumab, el infliximab o la azatioprina con placebo, mostraron todos resultados negativos. En cuanto a 3 de los 4 ensayos que comparaban 2 inmunosupresores (azatioprina y metotrexato, ciclosporina y metotrexato o incluso metotrexato intramuscular y metotrexato oral con azatioprina), no se observó ninguna diferencia significativa. En general, los inmunosupresores presentaron en algunas ocasiones efectos secundarios.

*Las **revisiones** sistemáticas y periódicas realizadas por **Cochrane** (organización internacional, independiente y sin ánimo de lucro, con base en el Reino Unido) tienen como finalidad identificar los estudios existentes sobre prácticas eficaces, aquellas que no funcionan y también las que pueden ser nefastas. Recopila y analiza de forma exhaustiva la literatura médica y científica en relación con un tema determinado. El proceso sigue una metodología rigurosa: búsqueda de estudios publicados, selección de aquellos que son metodológicamente válidos y análisis de los datos combinados (metanálisis). El resultado de este metanálisis constituye una referencia para los expertos en la materia.*

*En un **ensayo aleatorio**, los participantes se distribuyen al azar en los diferentes grupos.*

*La **plasmaféresis** consiste en extraer elementos del plasma sanguíneo. La sangre se extrae de una vena y se separa el plasma con una máquina que realiza el proceso. Una vez extraídos los elementos, las células sanguíneas se reinyectan en los pacientes.*

*La **leucaféresis** consiste en extraer de la sangre de una persona una variedad de glóbulos blancos especializados en la defensa antibacteriana: los leucocitos.*



Los autores de este análisis llegaron a la conclusión de que es necesario continuar los ensayos aleatorios de calidad para poder evaluar mejor la relación beneficios/efectos secundarios de estos tratamientos.

Efectos positivos del entrenamiento físico en las miositis

En Suecia, los efectos del entrenamiento para mejorar la resistencia han sido evaluados en 23 personas con dermatomiositis o polimiositis.

El programa de reentrenamiento, realizado en bicicleta ergométrica, se desarrolló durante 12 semanas. Doce personas realizaron el programa de reentrenamiento, mientras que las 11 personas del grupo de control únicamente recibían el tratamiento. Este programa conllevó efectos positivos sobre la resistencia y especialmente sobre la calidad de vida y el avance de la evolución de la enfermedad.

Ensayos de BAF312

El BAF312 es un modulador de un receptor esencial para la circulación de los linfocitos, el receptor de la esfingosina-1-fosfato. Este receptor está considerado como una diana terapéutica en las enfermedades autoinmunes (en particular, en la esclerosis múltiple).

Dos ensayos de fase II, uno de ellos en la dermatomiositis (con 56 participantes) y el otro en la polimiositis (con 30 participantes) estaban llevándose a cabo en el momento de la redacción de este texto para evaluar los efectos de BAF312.

Los 2 ensayos se llevan a cabo en Canadá, en Estados Unidos, en Hungría, en Japón, en Polonia y en la República Checa.

En las miositis refractarias

En algunos casos, los tratamientos utilizados habitualmente no permiten o son insuficientes para mejorar las manifestaciones de la miositis. En estos casos los médicos consideran que se trata de una forma refractaria.

Ensayo FORCE

El rituximab es un medicamento que bloquea la actividad de los linfocitos B y ya se utiliza en el tratamiento de algunos cánceres.

El ensayo FORCE, que ya ha finalizado, ha sido un ensayo multicéntrico francés de fase II, coordinado por O. Benveniste (París) y financiado por la AP-HP (siglas de Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, centro hospitalario universitario constituido por 39 hospitales). Evaluó el efecto del rituximab durante 18 meses en 12 personas con miositis refractaria. La fase clínica del ensayo ha terminado y en el momento de la redacción del texto los resultados se estaban analizando. Los resultados preliminares muestran una mejoría de la fuerza muscular en alrededor del 50 % de los casos.

Ensayo FORCE en fase de análisis

- Ensayo multicéntrico de fase II del rituximab intravenoso: 2 inyecciones intravenosas de 1 g de rituximab con un intervalo de 2 semanas seguidas de una tercera inyección seis meses más tarde.
- Fase clínica del ensayo terminada. Los resultados se estaban analizando en el momento de la redacción de este texto.
- Investigador principal: Prof. O. Benveniste (centro de referencia de enfermedades neuromusculares, hospital Pitié-Salpêtrière de París).

Ensayo del tocilizumab

Al igual que el rituximab, el tocilizumab es un inmunomodulador. Está indicado para el tratamiento de la poliartritis reumatoide.

En un ensayo clínico de fase II, se administró un fármaco, que previamente había demostrado una buena tolerancia (en un ensayo de fase I), a un grupo de enfermos para determinar su eficacia terapéutica, las dosis óptimas y la seguridad del tratamiento (¿Cuál es el modo de administración y la dosis máxima tolerada?). La fase II se puede dividir en dos etapas: la fase IIa, que estudia la dosificación, y la fase IIb, que se centra en la eficacia del tratamiento.

>> Se puede consultar en francés: «Essais cliniques et maladies neuromusculaires». Repères Savoir & Comprendre, AFM, julio de 2010.

El rituximab es un inmunosupresor de nueva generación capaz de inactivar un tipo de linfocitos B. Los linfocitos B son glóbulos blancos especializados en un determinado tipo de reacción inmunitaria: producen los anticuerpos que neutralizan sustancias o moléculas que el organismo considera extrañas.



Cuando se redactó este texto estaba preparándose en Estados Unidos un estudio piloto de fase II para evaluar los efectos del tocilizumab en las dermatomiositis y las polimiositis refractarias. El ensayo tenía previsto comenzar en 2014 con 40 participantes.

Pistas terapéuticas y tratamientos en la miositis por cuerpos de inclusión

Ningún tratamiento inmunosupresor de los habitualmente utilizados en la miositis por cuerpos de inclusión ha proporcionado buenos resultados, reforzando así la hipótesis de que esta enfermedad no solo tiene un origen autoinmune.

El alemtuzumab

El alemtuzumab (Campath®) ha demostrado tener buenos resultados en un ensayo con 13 pacientes. Este anticuerpo actúa suprimiendo algunas células del sistema inmunitario, responsables, en parte, de la enfermedad. Sin embargo, los efectos secundarios del Campath® pueden poner en peligro la vida del paciente.

El ejercicio físico

Varios estudios confirman los efectos positivos del ejercicio físico. Los programas de entrenamiento físico son tolerados perfectamente y permiten aumentar la resistencia (las capacidades aeróbicas) de las personas en las que se ha probado así como mejorar la fuerza de ciertos grupos musculares.

Inhibir la producción de miostatina mediante genoterapia

La genoterapia consiste en reemplazar el gen defectuoso o que falta por un gen terapéutico. Los investigadores han desarrollado diferentes tipos de vectores y de técnicas que permiten la transferencia del gen terapéutico hasta el núcleo de las células enfermas: vectores virales (virus en los que se reemplazan elementos patógenos por el gen terapéutico), vectores sintéticos (plásmido, vectores lipídicos...) y técnicas «físicas» (electroporación, biolística...).

En la miositis por cuerpos de inclusión, la debilidad muscular conduce de forma progresiva a la pérdida de la capacidad para caminar. Una pista terapéutica consiste en aumentar el tamaño y la fuerza de las fibras musculares inhibiendo la vía de la miostatina, un inhibidor natural del crecimiento muscular.

Un ensayo abierto de fase I, coordinado por J. Mendell (Columbus, EE. UU.), se estaba llevando a cabo en Estados Unidos cuando se redactó este texto para estudiar la inocuidad de la inyección del gen de la follistatina (un inhibidor natural de la miostatina) con ayuda de un AAV en el muslo o en la pierna de 15 pacientes con miositis por cuerpos de inclusión. Estaba previsto que el tamaño de las fibras musculares se observase por biopsia 180 días (alrededor de 6 meses) después de la administración. El fin de este ensayo está previsto para finales de 2016.

*En un ensayo clínico de **fase I** se administra por primera vez un fármaco, cuyo interés terapéutico ha sido demostrado en animales y/o células (ensayos preclínicos), a un pequeño grupo de voluntarios sanos, con menos frecuencia a enfermos, para estudiar la tolerancia a la sustancia en función de la dosis (¿Cómo se absorbe y se elimina el futuro tratamiento?; ¿cómo se distribuye en los órganos?; ¿es tóxico y a qué dosis?; ¿presenta efectos secundarios?).*

>> Se puede consultar en francés: «Essais cliniques et maladies neuromusculaires». Repères Savoir & Comprendre, AFM, julio de 2010.

*Un **ensayo abierto** es un ensayo terapéutico en el cual los médicos y los participantes conocen el tratamiento que se está probando.*

*El virus adeno-asociado (**AAV** por sus siglas en inglés de adeno-associated virus) es un virus pequeño con ADN que puede infectar al ser humano. No obstante, no provoca una enfermedad en el paciente, tan solo conlleva una respuesta inmunitaria de defensa moderada. Ya en el interior de las células, el AAV, como todos los virus, incorpora sus genes al conjunto de genes de la célula infectada. Se emplea en la industria genética como vector para la genoterapia.*

Ensayo que se está realizando en Estados Unidos

- Ensayo abierto de fase I para estudiar la transferencia del gen de la follistatina
- Cuando se redactó el texto se realizaba la selección de pacientes.
- El fin de este ensayo está previsto para finales de 2016.
- Investigador principal: J. Mendell (Columbus, Estados Unidos).

Inhibir la miostatina con el tratamiento BYM338

El BYM338 es un anticuerpo que impide el funcionamiento del receptor de la miostatina. Trabajos anteriores han demostrado que el BYM338 aumenta



la masa muscular y protege el músculo de la atrofia y de la pérdida de fuerza en los ratones.

En agosto de 2013, la sociedad farmacéutica Novartis anunció que la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense había otorgado al BYM338 (bimagrumab) la denominación de «terapia innovadora» en la miositis por cuerpos de inclusión. Esta denominación, que permite acelerar el procedimiento para una autorización de comercialización, se debe a los resultados positivos del ensayo de fase II del BYM338 en Estados Unidos. Este ensayo evaluó durante 2 meses la eficacia, la tolerancia y la inocuidad del BYM338 en 14 personas con miositis por cuerpos de inclusión. Estos resultados, que se presentaron en octubre de 2013 en el congreso de la American Neurological Association, mostraron que el BYM338 aumenta la masa y la fuerza musculares sin producir efectos secundarios.

*Un ensayo de **fase II/III** permite probar la eficacia de un tratamiento potencial y su dosificación en una sola etapa: las fases II (dosis y modo de administración) y III (eficacia) del ensayo clínico se reagrupan en una sola. Al final del ensayo, si los resultados son positivos, puede otorgarse una autorización de comercialización.*

>>> Se puede consultar en francés: «Essais cliniques et maladies neuromusculaires». Repères Savoir & Comprendre, AFM, julio de 2010.

La sociedad Novartis, respaldada por estos resultados, comenzó, en septiembre de 2013, un ensayo de fase II/III para evaluar los efectos de tres dosis (una alta, una media y una baja) de BYM338 controlado con placebo en 240 personas con miositis por cuerpos de inclusión durante un año. El fin de este ensayo estaba previsto para diciembre de 2015. Este ensayo internacional debería incluir participantes en Francia.

La rapamicina

La rapamicina es un inmunosupresor ya utilizado en los trasplantes de riñón. Inhibe los linfocitos T y preserva los linfocitos T reguladores.

Un estudio de la rapamicina durante 25 días demostró tener buenos resultados en modelos de ratón de polimiositis experimental, tanto como tratamiento preventivo como curativo. La fuerza muscular de los ratones mejoró y la inflamación muscular disminuyó.

Un ensayo de fase II, doble ciego, controlado con placebo de la rapamicina en la miositis por cuerpos de inclusión estaba preparándose en Francia en el momento de la redacción del presente texto. El ensayo, financiado por la AFM-Téléthon, tenía previsto empezar en 2014 con 44 pacientes.

>> El estado actual de la investigación sobre enfermedades neuromusculares puede consultarse permanentemente en francés en la [WEB www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr) >Maladies



Association reconnue d'utilité publique

1, rue de l'Internationale - BP 59 - 91002 Évry cedex
Tél : 33 (0) 1 69 47 28 28 - Fax : 33 (0) 1 60 77 12 16
Siège social : AFM - Institut de Myologie
47 - 83, boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris cedex 13
www.afm-telethon.fr



www.asem-esp.org info@asem-esp.org
Tel. 934 516 544