



Sección III: capítulo 3

Teriflunomida Teriflunomide

Dr. Manuel Ceballos Godina

Hospital del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Colima.

Citar como: Ceballos GM. Teriflunomida. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 70-71. <https://dx.doi.org/10.35366/113412>

La teriflunomida es el metabolito primario de la leflunomida, un inhibidor de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa de la síntesis de pirimidina que altera la interacción de las células T con las células presentadoras de antígeno y tiene actividad antiproliferativa. Es la inhibición de la dihidroorotato sintetasa lo que provoca un efecto citostático sobre los linfocitos B y T en estado de proliferación. La teriflunomida es capaz de modificar el curso de la encefalomieltitis autoinmune experimental.

Un ensayo clínico de fase II aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, de nueve meses de duración, realizado en 179 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente o secundaria progresiva con dos dosis diferentes de teriflunomida (7 o 14 mg/día en una sola toma). Los resultados demostraron un descenso significativo del número acumulado de lesiones que realzaban con gadolinio en las resonancias practicadas, así como efectos estadísticamente significativos en cuanto a evolución de la discapacidad, aunque no se pudieran demostrar diferencias en los parámetros relacionados con la actividad clínica en forma de brotes.

En el estudio TOPIC (ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo y de grupos paralelos) se evaluó la eficacia y seguridad de la teriflunomida en pacientes con un primer evento clínico sugestivo de esclerosis múltiple (EM) (mostró que las dosis de 14 mg, como de 7 mg, tuvieron una reducción significativa del riesgo de recaída para determinar la conversión a EM clínicamente definida), gran eficacia contra placebo y una reducción importante de recaídas en imagen por resonancia magnética (IRM), además de

una reducción en el tamaño de las lesiones y en el número de lesiones en T1 captantes de gadolinio; con lo cual se concluye que es una terapia oral efectiva y bien tolerada.

El estudio TENERE, un ensayo clínico fase II con dos brazos de tratamiento (7 y 14 mg/día) más comparador activo (Rebif® 44 µg) frente a placebo, con un objetivo primario de fallo de tratamiento (por presencia de un brote, abandono de la terapia) no tuvo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de brotes anualizada entre la dosis alta de teriflunomida (14 mg/día) y Rebif® 44 µg.

El estudio TEMSO es un ensayo clínico fase III, dos brazos de tratamiento (teriflunomida en dosis de 7 y 14 mg/día) frente a placebo. El objetivo primario fue la tasa anualizada de brotes, favorable en ambos brazos de teriflunomida, con reducciones de 31.2% ($p < 0.001$) y de 31.5% ($p < 0.001$) para la dosis baja y alta, respectivamente, frente a placebo. El objetivo secundario relativo a discapacidad fue el porcentaje de pacientes con progresión confirmada de la discapacidad a las 12 semanas al final del estudio; la dosis alta se mostró superior a placebo (reducción de 29.8%; $p = 0.03$), la dosis baja únicamente mostró una tendencia (reducción de 23.7%; $p = 0.08$). Los parámetros secundarios de eficacia en resonancia magnética también favorecieron a los brazos de tratamiento, con una reducción de 67.4% en la dosis alta ($p < 0.001$) y de 39.4% ($p = 0.03$) en la dosis baja respecto a placebo para el volumen lesional total en T2, y con una reducción de 80% en la dosis alta ($p < 0.001$) y de 57% en la dosis baja ($p < 0.001$) respecto a placebo para el número de lesiones captantes

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Manuel Ceballos Godina
E-mail: neuromielin@live.com.mx



de gadolinio; sin diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de atrofia.

Los resultados de seguridad del estudio TEMSO destacan que se produjeron 11 embarazos durante el estudio, 10 de los cuales terminaron en aborto (cuatro espontáneos y seis inducidos), mientras en un caso el embarazo llegó a término sin complicaciones ni malformaciones estructurales en el neonato; la toxicidad hepática, adelgazamiento y caída del cabello, diarrea, náusea fueron efectos que remitieron en poco tiempo; se reportaron incrementos en la presión arterial sistólica durante el estudio, superiores a placebo de unos 3 mmHg, el efecto adverso más frecuente fue la elevación de transaminasas.

Se trata de un fármaco oral modificador de la EM a una dosis de 14 mg, con un perfil de seguridad en un rango intermedio dentro de los inmunomoduladores de primera línea actualmente disponibles. Fue autorizado por la FDA para tratamiento de la EM variedad remitente-recurrente y en pacientes con un primer episodio clínico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Tallantyre E, Evangelou N, Constantinescu CS. Spotlight on teriflunomide. *Int MS J.* 2008; 15 (2): 62-68.
- Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004; 350 (21): 2167-2179.
- O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GP, Confavreux C, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology.* 2006; 66 (6): 894-900.
- Confavreux C, Li DK, Freedman MS, Truffinet P, Benzerdje H, Wang D, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler.* 2012; 18 (9): 1278-1289.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365 (14): 1293-1303.
- Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (10): 977-986.