



### Sección III: capítulo 9

## Cladribina Cladribine

Dr. Jair Ortiz Maldonado

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

**Citar como:** Ortiz MJ. Cladribina. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 83-84. <https://dx.doi.org/10.35366/113418>

La cladribina se caracteriza por ser profármaco, análogo sintético de la desoxiadenosina.<sup>1</sup>

En México se aprobó su uso en esclerosis múltiple por la COFEPRIS en agosto de 2019,<sup>2</sup> fue aprobado por la EMA en 2017 y por la FDA en 2019.<sup>3</sup>

Sus indicaciones son para pacientes con esclerosis múltiple altamente activa en aquéllos que no han recibido tratamiento modificador de la enfermedad (TME) o bien para aquéllos que tuvieron falla a otro TME, así como para síndrome clínico aislado de alto riesgo.<sup>2</sup>

### MECANISMO DE ACCIÓN

A la cladribina se le considera una terapia de reconstitución inmunológica selectiva, es decir, provoca la reducción transitoria de los linfocitos que están implicados en la patogenia de la EM, seguida de una reconstitución gradual, posiblemente hacia un fenotipo menos autoreactivo.

La cladribina actúa como un profármaco y su actividad dependerá de la acumulación intracelular de su forma activa trifosforilada (2-CdATP), que tiene lugar selectivamente en los linfocitos, donde hay una mayor concentración de la enzima cinasa activadora (desoxicitidina cinasa) frente a la fosfatasa inactivadora (5'-nucleotidasa). La cladribina, en su forma trifosfato activada, induce la apoptosis de los linfocitos en división por inhibición de enzimas claves en la síntesis y reparación del ADN, así como la anergia de linfocitos en reposo por agotamiento

del trifosfato de adenosina y la forma reducida de dinucleótido de nicotinamida y adenina, y la inhibición del metabolismo mitocondria.

La cladribina reduce las poblaciones circulantes de linfocitos T CD4+ y CD8+, y de linfocitos B. La dosis empleada en los ensayos clínicos suprime hasta 70-90% de la población de células B CD19+, para recuperarse después hasta 80% del valor basal antes del segundo año de tratamiento. La cladribina produce una recuperación de los linfocitos B sin hiperrepoplación, lo que podría justificar la ausencia de casos de autoinmunidad. La reducción y recuperación de las células T CD4+ y CD8+ es mucho más lenta, si bien más persistente.<sup>1</sup>

### EFICACIA

La eficacia de la cladribina en la EM recurrente se basa principalmente en los datos de los ensayos clínicos CLARITY y su extensión CLARITY EXT, dos estudios pivotales, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

En el estudio CLARITY, de 96 semanas de seguimiento, los pacientes (n = 1,326) se asignaron aleatoriamente (1:1:1) a dosis de 3.5 mg/kg de cladribina (n = 433), 5.25 mg/kg de cladribina (n = 456) o placebo (n = 437).

La variable principal estudiada fue la tasa anualizada de recaídas; se observó una reducción relativa de 57.6% en el valor de la tasa anualizada de brotes de cladribina comprimidos 3.5 mg/kg comparado con placebo (p < 0.001).

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

Correspondencia: Dr. Jair Ortiz Maldonado  
E-mail: drjairortizmaldonado@gmail.com



Los análisis de resonancia magnética a las 96 semanas demostraron un efecto muy significativo frente a placebo para cualquiera de los tres parámetros estudiados con la dosis de 3.5 mg/kg frente a placebo ( $p < 0.001$ ); destacó la reducción de 85.7% en el número de lesiones activas en T1 realizadas con gadolinio y de 73.4% en las lesiones nuevas en T2.

En el ensayo clínico ORACLE-MS, la cladribina también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de síndrome clínico aislado.

El estudio CLARIFY-MS analizó el impacto en la calidad de vida de cladribina 3.5 mg/kg tras seis meses desde el inicio y mostró una alta satisfacción por parte de los pacientes.

El estudio MAGNIFY analizó la rapidez de acción del fármaco a través de RM frecuentes. Su efecto en la reducción de lesiones inflamatorias en RM es a partir de los dos meses.<sup>4</sup>

### FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El efecto a largo plazo del fármaco ha permitido simplificar su pauta de administración, basada en un máximo de 20 días de tratamiento distribuidos en dos años (10 días en el año uno y otros 10 días en el año dos).

La dosis acumulada recomendada es de 3.5 mg/kg de peso corporal a lo largo de dos años, administrado en forma de un curso de tratamiento de 1.75 mg/kg por año, cada curso consiste en dos semanas de tratamiento, una al inicio del primer mes y otra al inicio del segundo mes del año de tratamiento respectivo. Tras la finalización de los dos cursos de tratamiento, no es necesario tratamiento ulterior en los años tres y cuatro, un porcentaje bajo de pacientes requerirá tratamiento posterior al año cinco. Su presentación es en tabletas de 10 mg, y se administran de acuerdo al peso corporal.<sup>3</sup>

### MONITORIZACIÓN

Se debe realizar biometría hemática para recuento linfocitario, el cual debe ser normal previo al inicio del primer año y mayor de 800 células/mm<sup>3</sup> al inicio del segundo año, si fuera necesario, el curso de tratamiento del año dos puede retrasarse hasta un máximo de seis meses para permitir la recuperación de los linfocitos. Además de las biometrías hemáticas realizadas previo al inicio de cada curso de tratamiento, deberán también realizarse a los dos y seis meses posteriores a la administración del fármaco.

Se recomienda realizar serología para VIH, hepatitis B y C, así como para herpes zóster antes de cada exposición.<sup>4</sup>

### CONCLUSIÓN

Con base en su perfil de eficacia, seguridad y mecanismo de acción, las tabletas de cladribina deben considerarse una opción terapéutica para pacientes con EM altamente activa en los que se documente falla a otros tratamientos, o bien como tratamiento inicial en pacientes con factores de mal pronóstico y enfermedad altamente activa.

### REFERENCIAS

1. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362 (5): 416-426.
2. Compendio nacional para insumos para la salud. México: COFEPRIS; 2020.
3. Summary of product characteristics. Available in: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004230/WC500234561.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004230/WC500234561.pdf)
4. García Merino A, Ramón Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Lantete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurología.* 2017; 32 (2): 113-119.