



Sección III: capítulo 11

Siponimod

Siponimod

Dr. Jair Ortiz Maldonado

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

Citar como: Ortiz MJ. Siponimod. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2023; 51 (2): 87-88. <https://dx.doi.org/10.35366/113420>

Siponimod es un fármaco modulador del receptor de la esfingosina 1 fosfato (S1P),¹ aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2019 y por la COFEPRIS en 2021. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria.

MECANISMO DE ACCIÓN

Siponimod se une selectivamente a dos de los cinco receptores de la S1P acoplados a la proteína G (GPCR), a saber, S1P1 y S1P5. Al actuar como antagonista funcional en los receptores de la S1P1 de los linfocitos, siponimod previene la salida de los ganglios linfáticos. Ello reduce la recirculación de los linfocitos T en el sistema nervioso central (SNC) para limitar la inflamación central. Siponimod no actúa en los linfocitos T efectores de memoria de los tejidos periféricos o de la sangre ni altera la activación de los linfocitos. Siponimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Los estudios en animales han demostrado efectos directos del siponimod en las células nerviosas, a través del S1P1 en los astrocitos y del S1P5 en los oligodendrocitos.²

EFICACIA

La eficacia y la seguridad del siponimod se han evaluado en un ensayo clínico EXPAND, que es un aleatorizado (2:1)

de fase III, multicéntrico, con ciego doble y controlado con placebo, de tres años de duración. Los pacientes se aleatorizaban para recibir siponimod 2 mg/día por vía oral (ascendente) o placebo. Las características basales de los pacientes eran similares entre ambos grupos de tratamiento. Se incluyeron pacientes adultos, con una media de edad de 48 años, diagnosticados de EMSP y con un valor de EDSS medio de 5.4. Alrededor de 60% de los pacientes incluidos eran mujeres. El tiempo medio desde el diagnóstico era de 12.5 años y el tiempo desde la conversión a EMSP de 3.6 años. Cerca de 75% de los pacientes no presentaba lesiones realizadas con Gd, el número medio de brotes durante los últimos dos años era de 0.7 y aproximadamente 80% de los pacientes había recibido tratamiento previo con terapias modificadoras de la enfermedad.

Los resultados del ensayo mostraron una reducción del riesgo en el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante tres y seis meses, en diferentes subgrupos analizados esto fue variable pero consistente con siponimod al compararlo con el placebo. El tiempo hasta la aparición de la progresión de la discapacidad confirmada durante tres y seis meses se retrasó de manera significativa en los pacientes con enfermedad activa tratados con siponimod (2 mg cada 24 h), en 31% comparado con placebo (*hazard ratio* [HR] 0.69; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.53 a 0.91) y en 37% comparado con placebo (HR 0.63; IC 95%: 0.47 a 0.86), respectivamente. El tiempo hasta que el primer cuartil de pacientes presentó progresión fue de seis meses más en los

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

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



tratados con siponimod que en los tratados con placebo. La tasa anualizada de recaídas se redujo en 46% (0.54; IC 95%: 0.39 a 0.77) comparado con placebo. La reducción de la tasa relativa del número acumulado de lesiones en T1 realizadas con Gd durante 24 meses fue de 85% (cociente de tasas 0.155; IC 95%: 0.104 a 0.231) comparado con placebo. Por otro lado, el cambio en el volumen total de las lesiones en T2 se analizaba jerárquicamente y no pudo inferirse significación estadística.^{1,2}

SEGURIDAD

En cuanto a la seguridad, siponimod presenta un perfil de seguridad cualitativamente similar al de otros agentes indicados en EMSP activa, con infecciones como efectos adversos más frecuentes. Los efectos sobre la frecuencia y conducción cardíacas son consistentes con los conocidos para su clase farmacológica si bien la dosificación progresiva y ascendente parece mejorar su tolerancia inicial.³

CONTRAINDICACIONES

El siponimod está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, síndrome de inmunodeficiencia, antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) o de meningitis criptocócica, procesos

cancerígenos activos, insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), algunos procesos cardiológicos graves, antecedentes de bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo II, bloqueo AV de tercer grado, bloqueo cardíaco sinoauricular o síndrome del seno enfermo si no llevan un marcapaso, homocigóticos para el genotipo CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3), durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo efectivo, así como en la lactancia.

En conclusión, dada su eficacia y perfil de seguridad, siponimod debe considerarse en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple secundaria activa, ya sea clínica o radiológicamente demostrada.

REFERENCIAS

1. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018; 391 (10127): 1263-1273.
2. Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, et al. Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses. *Neurology*. 2021; 96 (3): e376-e386.
3. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. 2020 [Accessed 23 May 2020]. Available in: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_en.pdf