

Aprobada la utilización de la coformulación de fenilbutirato de sodio y ursodoxicoltaurina para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Agustina Noailles.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología.
Universidad de Alicante.

Introducción

La agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration, FDA), aprobó el pasado mes de febrero el uso de faricimab para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular y del edema macular diabético (EMD). Se trata del primer anticuerpo biespecífico para administración intraocular, que se dirige a dos dianas, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, de su acrónimo inglés *vascular endothelial growth factor*) y la angiopoyetina 2 (Ang-2).

Recientemente ha sido aprobada la coformulación de fenilbutirato de sodio y ursodoxicoltaurina por la agencia gubernamental canadiense de salud (ALBRIOZA™, junio de 2022) y por la agencia estadounidense de alimentos y medicamentos -FDA- (RELYVRIO™, septiembre de 2022) como terapia para la ELA. En el ensayo clínico multicéntrico de fase II CENTAUR, el fármaco produjo la ralentización de la progresión de la enfermedad en comparación con el tratamiento placebo. En este ensayo clínico participaron 137 personas con ELA, e incluyó una fase aleatoria con placebo de 6 meses y una fase de seguimiento a largo plazo. Tras 24 semanas de tratamiento se redujo el deterioro funcional según lo establecido por la Escala de Calificación Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica - Revisada (ALSFRS-R). Por lo general, el fenilbutirato de sodio/ursodoxicoltaurina, fue bien tolerado por los participantes con ELA a lo largo del ensayo clínico CENTAUR. Los efectos adversos más comunes incluyeron: diarrea, do-

lor abdominal, náuseas, fatiga, falta de apetito y mareos; y ocurrieron con mayor frecuencia (>2%) en el grupo que recibió los fármacos en comparación con el grupo placebo. En la fase de seguimiento a largo plazo los efectos adversos más comúnmente comunicados fueron náuseas, caídas y diarrea. Análisis de subgrupos *post hoc* demostraron que la temprana y larga exposición al fenilbutirato de sodio/ursodoxicoltaurina estaba asociada con una mayor supervivencia media.

La ingesta oral fija establecida de los fármacos (3g fenilbutirato de sodio/1g ursodoxicoltaurina) es capaz de reducir la muerte neuronal, mediante la atenuación del estrés del retículo endoplasmático y la disfunción mitocondrial. A pesar de desconocerse el mecanismo exacto a través del cual la coformulación reduce la muerte neuronal *in vitro*, la evidencia de estudios preclínicos sugiere que ambos fármacos actúan como chaperonas químicas e inhiben la

apoptosis mejorando el estrés de retículo endoplasmático y previniendo la acumulación de proteínas aberrantes. Además, el fenilbutirato de sodio modula la remodelación de la cromatina y la transcripción a través de la inhibición de la actividad de las histona deacetilasas (HDACs) e incrementa la acetilación de las histonas. Por su parte, la ursodoxicoltaurina realiza su actividad neuroprotectora reduciendo el estrés oxidativo e inhibiendo la traslocación de la proteína Bax a la mitocondria.

In vitro, la combinación fenilbutirato de sodio/ursodoxicoltaurina, se mostró más eficaz en la regulación de la expresión de varios genes relacionados con las rutas metabólicas relevantes en la ELA (transporte núcleo citoplasmático, respuesta a proteínas aberrantes, función mitocondrial, etc.) que cada fármaco por separado, lo que pone de manifiesto la importancia de la combinación de estos dos fármacos para obtener los resultados esperados en el tratamiento.

Actualmente, se están reclutando pacientes para otro ensayo clínico en fase III, conocido como PHOENIX; este estudio es aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico que servirá para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación fenilbutirato de sodio/ursodoxicoltaurina en el tratamiento de la ELA en una muestra de población internacional. Además, la coformulación fenilbutirato de sodio/ursodoxicoltaurina, también se está evaluando para el tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer y hay varios ensayos clínicos en marcha.

Bibliografía

1. Johnson Heo, YA. (2022) Sodium Phenylbutyrate and Ursodoxicoltaurine: First Approval. *CNS Drugs* 36:1007–1013. doi: 10.1007/s40263-022-00945-x.
2. Johnson SA, Fang T, De Marchi F, Neel D, Van Weehaeghe D, Berry JD, Paganoni S. (2022) Pharmacotherapy for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Approved and Upcoming Agents. *Drugs* S82(13):1367-1388. doi: 10.1007/s40265-022-01769-1.