



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

DE LA ONCOLOGÍA A LA NEUROLOGÍA: TERAPIAS DIRIGIDAS CON INHIBIDORES DE BTK Y SUS AVANCES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2026

Autora: Nerea Ortiz Couvet
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutora: Ani Gasparyan Hovhannisyán

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	4
3. INTRODUCCIÓN.....	5
3.1 Inhibidores de BTK en el ámbito oncológico.....	8
3.2 Inhibidores de BTK en la EM.....	12
4. METODOLOGÍA.....	16
5. OBJETIVOS.....	17
6. RESULTADOS.....	18
6.1 Tolebrutinib.....	18
6.2 Evobrutinib.....	23
6.3 Fenebrutinib.....	28
7. DISCUSIÓN.....	30
8. CONCLUSIÓN.....	35
9. BIBLIOGRAFÍA.....	36

1. RESUMEN

RESUMEN:

La tirosina quinasa de Bruton (BTK) es una enzima esencial en la señalización de BCR y en la regulación de células inmunitarias, como microglía y linfocitos B. Su disfunción provoca inmunodeficiencias, como XLA, y su sobreexpresión se relaciona con neoplasias malignas de células B, como la leucemia linfocítica crónica.

Se ha autorizado el uso de inhibidores de BTK, como zanubrutinib, acalabrutinib e ibrutinib, para tratar neoplasias en el sistema hematológico. Sin embargo, compuestos como tolebrutinib, evobrutinib y fenebrutinib han mostrado recientemente su eficacia en la disminución de la actividad inflamatoria y su capacidad para detener el avance de patologías como la esclerosis múltiple (EM). Su habilidad para cruzar la barrera hematoencefálica y regular la inflamación periférica y central los sitúa como una estrategia terapéutica esperanzadora para formas recurrentes y progresivas de EM, lo que representa un avance considerable en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes del sistema nervioso.

Palabras clave: esclerosis múltiple, inhibidores BTK, ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib, tolebrutinib, evobrutinib, fenebrutinib, leucemia linfocítica crónica

2. ABSTRACT

Bruton's tyrosine kinase (BTK) is an essential enzyme in BCR signaling and the regulation of immune cells, such as microglia and B lymphocytes. Its dysfunction leads to immunodeficiencies, such as XLA, and its overexpression is associated with B-cell malignancies, such as chronic lymphocytic leukemia.

BTK inhibitors, such as zanubrutinib, acalabrutinib, and ibrutinib, have been approved for the treatment of hematologic malignancies. However, compounds such as tolebrutinib, evobrutinib, and fenebrutinib have recently demonstrated efficacy in reducing inflammatory activity and their ability to halt the progression of diseases such as multiple sclerosis (MS). Their ability to cross the blood-brain barrier and regulate peripheral and central inflammation positions them as a promising therapeutic strategy for relapsing and progressive forms of MS, representing a significant advance in the treatment of autoimmune diseases of the nervous system.

Keywords: multiple sclerosis, btk inhibitor, ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib, tolebrutinib, evobrutinib, fenebrutinib, chronic lymphocytic leukemia

3. INTRODUCCIÓN

La tirosina quinasa de Bruton (BTK) es una enzima cinasa del citoplasma que ha sido contemplada como una posible terapia prometedora para tratar neoplasias malignas de células B y, recientemente, enfermedades inflamatorias y autoinmunes (1). En este estudio, se analizarán las propiedades estructurales de BTK y los mecanismos de interacción con inhibidores de molécula pequeña, tanto reversibles como irreversibles. Además, se tendrán en cuenta los puntos fuertes y débiles de este grupo farmacológico comparándolo con las terapias actuales indicadas en patologías oncológicas y autoinmunes. Por lo tanto, se evaluará su seguridad, tolerabilidad y eficacia.

La tirosina quinasa de Bruton es un componente esencial de la vía de señalización del receptor de células B (BCR), el cual se activa después que el antígeno sea reconocido y enlazado. La BTK pertenece a la familia de proteínas tirosina quinasas (PTK). Su función es la de catalizar el traspaso del grupo fosfato del adenosín trifosfato (ATP) a los residuos de tirosina en las proteínas efectoras, de este modo, se pueden regular diferentes vías de señalización. Además, la BTK también desempeña un rol fundamental como mediador en el proceso de conservación, maduración y diferenciación de los linfocitos B (3).

Comprender la estructura molecular de BTK es esencial para entender su participación en la señalización celular. La proteína BTK consta de 5 dominios: el dominio de homología TEC, el dominio de homología de pleckstrina N-terminal (PH), los dominios homología SH2, SH3 y el dominio quinasa (KD), que es responsable de la actividad enzimática. (3) Entre ellos, el dominio PH (pleckstrin homology) facilita la localización de BTK en la membrana celular e interactúa con moléculas de fosfolípidos para promover la activación de BTK y la transducción de señales; el dominio TH (Tec homology) contiene subdominios SH3 y SH2 que pueden interactuar con otras proteínas y regular la activación de BTK y la señalización aguas abajo; el dominio SH3

reconoce y se une a secuencias PXXP presentes en otras proteínas, participando así en múltiples interacciones proteína-proteína durante la transducción de señales; el dominio SH2 se une a residuos de tirosina fosforilados en otras proteínas, contribuyendo a la activación de BTK y la señalización de eventos subsiguientes en la vía de señalización; el dominio quinasa es crucial para la actividad catalítica de BTK, ya que permite la transferencia de grupos fosfato desde ATP a sustratos específicos, regulando así las vías de transducción de señales aguas abajo. Estos dominios trabajan juntos para desempeñar papeles importantes en el desarrollo y la función de las células B. (2)

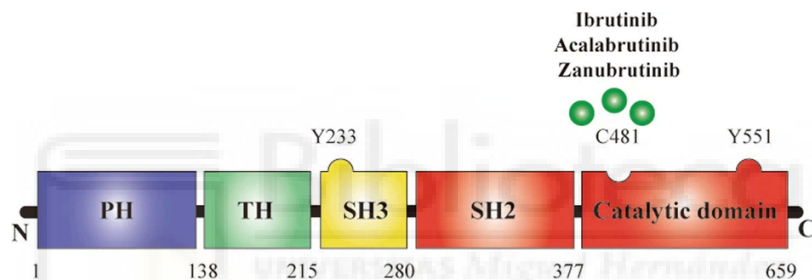


Figura 1. (A) Estructura de BTK; (B) Bolsillo de unión de ATP de BTK (5)

Las modificaciones en la actividad de BTK pueden ocasionar proliferaciones neoplásicas de células B o inmunodeficiencias debido a su rol crucial en la transducción de señales del BCR. Cuando BTK es regulado negativamente, se produce agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), una grave inmunodeficiencia primaria que se distingue por las mutaciones en el BTK, lo que impide que las células B maduren. Como resultado, la producción habitual de inmunoglobulinas y la formación de células plasmáticas se paraliza, lo cual genera una alta susceptibilidad a infecciones (4). No obstante, la hiperactivación o regulación positiva de BTK está asociada a diversas neoplasias malignas de células B, incluyendo las más notables. En este contexto y tal y como se ha mencionado anteriormente, la activación aberrante de BTK promueve la proliferación de células tumorales y resistencia a la apoptosis, dando lugar a neoplasias como la leucemia linfocítica crónica y el

linfoma de células de manto (5). En un modelo murino de TCL1, que presenta similitudes epigenéticas, genéticas y farmacológicas con la leucemia linfocítica crónica (LLC) humana, se observó que una reducción en la expresión de BTK disminuyó el desarrollo de tumores de manera significativa, a pesar de que promovía la angiogénesis. Sin embargo, la inhibición de BTK in vivo impidió que los tumores se desarrollaran, mientras que su sobreexpresión aumentó el número total de neoplasias y la tasa de mortalidad (7). En conclusión, estos hallazgos demuestran que las anomalías en la actividad de BTK tienen una estrecha relación con la patogénesis de los linfomas de células B.

Después de describir la arquitectura estructural de BTK y los dominios que la regulan, es esencial detallar cómo el análisis de esta quinasa dio lugar a descubrimientos terapéuticos y clínicos. La identificación de errores en BTK y su posible impacto en afecciones humanas sentó las bases para el desarrollo de inhibidores específicos, lo que significó un cambio radical tanto en la comprensión de la biología de los linfocitos B como en el diseño de novedosas estrategias terapéuticas.

En 1952, el médico estadounidense Ogden Bruton documentó por primera vez un caso clínico de detención en el desarrollo de células, en el cual pacientes pediátricos presentaban una incapacidad para producir anticuerpos, lo que evidenciaba una interrupción en el desarrollo de células B y una incapacidad para generar una respuesta inmune humoral eficaz. El descubrimiento de esta enfermedad, posteriormente conocida como agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), sentó las bases para el descubrimiento de la tirosina quinasa de Bruton y alteraciones genéticas asociadas. Décadas más tarde, en 1999, se probó el primer inhibidor de BTK mediante el compuesto LFM-A13, el cual no mostró eficacia clínica. Sin embargo, este primer intento fomentó el desarrollo de compuestos más potentes y selectivos. Poco tiempo después, el fármaco ibrutinib, diseñado por científicos de Celera Genomics, fue seleccionado para estudios preclínicos de un modelo in vivo de artritis reumatoide en el año 2007. Por consiguiente, un

grupo de investigadores liderado por Lee Honiberg demostró por primera vez la eficacia de ibrutinib en el linfoma de células B. Los resultados mostraron que la administración oral de ibrutinib generó respuestas en tres de ocho perros con linfoma de Hodgkin de células B espontáneo, confirmando el potencial antitumoral de los inhibidores de BTK. Con el tiempo, surgieron investigaciones para crear inhibidores de segunda generación, con el objetivo de alcanzar una selectividad más alta y una mejor tolerancia, para así optimizar las ventajas clínicas y reducir las restricciones detectadas en los ensayos iniciales (2). Esto fue a raíz de la aparición de efectos secundarios y resistencia farmacológica al ibrutinib.

3.1 Inhibidores de BTK en el ámbito oncológico

Los inhibidores de la BTK son hoy por hoy una de las herramientas terapéuticas más modernas para tratar las neoplasias linfoides que provienen de células B. Ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib son los inhibidores aprobados hasta este momento, siendo ibrutinib el más destacado entre ellos. Ibrutinib pertenece a la primera generación, mientras que acalabrutinib y zanubrutinib pertenecen a la segunda generación. La FDA, que es la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, ha autorizado el empleo clínico de dichos fármacos en distintas neoplasias de células B. Todos ellos comparten un mecanismo de acción similar: la unión covalente e irreversible al residuo cisteína 481 (Cys481) localizado en el bolsillo de unión de ATP de la enzima BTK. No obstante, muestran diferencias relevantes en su farmacocinética: el ibrutinib tiene una unión más rápida y potente, pero el acalabrutinib presenta una selectividad superior frente a otras quinasas; esto puede dar lugar a un perfil de seguridad más favorable. Estas oscilaciones afectan directamente la dosis necesaria, la eficacia clínica y la aparición de efectos no deseados durante el tratamiento (9). Sin embargo, si estos inhibidores se emplean durante largos periodos, podría favorecer la aparición de mutaciones en el sitio de unión Cys481 o en otros componentes

de la vía de señalización, como PLCG2, haciendo posible el desarrollo de resistencias. Por lo tanto, se están elaborando nuevos inhibidores no covalentes de BTK con el objetivo de superar estas limitaciones. Estos nuevos inhibidores de BTK son capaces de sostener la eficacia terapéutica aun cuando las mutaciones ponen en riesgo la unión irreversible (6)

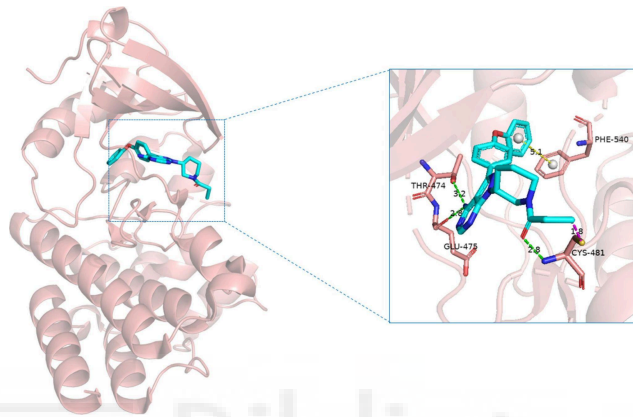


Figura 2. Modo de unión de ibrutinib con la enzima BTK. Izquierda: Estructura general de BTK. Derecha: Modo de unión de ibrutinib y BTK. Los enlaces de hidrógeno se muestran en trazos verdes. (3)

La interacción de las células de LLC con el microambiente, además de la señalización intracelular, está regulada por la señalización del BCR. Esta tiene un rol fundamental en la proliferación y supervivencia de las células malignas en esta patología (7). Por otro lado, se ha comprobado que los niveles de expresión de BTK determinan el límite para la transformación maligna, lo cual refuerza la idea de que la inhibición de BTK a través de pequeñas moléculas como ibrutinib constituyen un tratamiento efectivo en pacientes con LLC (8).

El inhibidor que fundó esta clase de medicamentos fue el **ibrutinib**, el cual recibió la aprobación de la FDA en 2013. Es un inhibidor de primera generación, irreversible y de eficacia demostrada, que se administra por vía oral. Su mecanismo de acción consiste en la unión covalente al residuo Cys481, el cual se encuentra en el sitio de unión de adenosín trifosfato (ATP) de la enzima BTK. Como consecuencia, regula negativamente la señalización

de NF- κ B y suprime la señalización de BCR, lo cual disminuye significativamente el crecimiento del tumor y aumenta la apoptosis durante el proceso (9). Ibrutinib ha mostrado ser efectivo para tratar la leucemia linfocítica crónica, el linfoma de células del manto, el linfoma de la zona marginal, la enfermedad injerto contra huésped crónica y la macroglobulinemia de Waldenström (10). Sin embargo, a pesar de su eficacia y sus amplios beneficios clínicos, el uso prolongado de este medicamento puede verse limitado por la aparición de resistencias adquiridas debido a mutaciones en el residuo Cys481 y por los efectos adversos producidos como resultado de su baja selectividad. Estos hallazgos dieron lugar al desarrollo de inhibidores de BTK de segunda generación, los cuales son más selectivos y por tanto, poseen un perfil de seguridad superior.

La FDA autorizó en el año 2017 el uso de **acalabrutinib**, un inhibidor covalente de BTK de segunda generación. Se aplica como terapia continua para tratar a pacientes con LLC, basándose en su perfil de seguridad y efectividad clínica. En comparación con ibrutinib, ha demostrado una mayor selectividad hacia BTK, ya que inhibe a un nivel inferior otras quinasas distintas de BTK, lo que reduce los efectos secundarios relacionados (11). Como el ibrutinib, se une al dominio de unión de ATP generando un enlace covalente con Cys481 en el sitio activo de BTK, lo que detiene su actividad enzimática. No obstante, esta propiedad estructural no logró solucionar el problema de la resistencia adquirida debido a las mutaciones en el residuo Cys481 (12). Acalabrutinib, en comparación al ibrutinib, tiene características farmacocinéticas más ventajosas, incluyendo una velocidad de absorción por vía oral más rápida, una vida media más corta y un perfil de toxicidad más bajo (13). Estas características ayudan a que el tratamiento sea más tolerable, lo cual beneficia su empleo a largo plazo en pacientes que requieren una terapia sostenida.

La FDA aprobó el **zanubrutinib** en el año 2019 con indicación en pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) y linfoma de células del

manto (CLM). Como otros inhibidores de su tipo, funciona al unirse covalentemente con el residuo Cys481 en el sitio activo de BTK, lo que dificulta la multiplicación de linfocitos B malignos. Este nuevo inhibidor de BTK tiene una eficacia más alta y una menor ocurrencia de eventos cardíacos (15), y, en comparación con ibrutinib (14), una selectividad mejorada.

Aunque ibrutinib fue el primero en este ámbito, su escasa selectividad es responsable de gran parte de su toxicidad (por ejemplo, eventos cardiovasculares), y las resistencias adquiridas (mutaciones en PLCG2 o Cys481) han facilitado la transición hacia la síntesis de nuevos inhibidores no covalentes y de segunda generación. La selectividad y la selección de diana son lecciones que pueden implementarse en el diseño de compuestos para esclerosis múltiple (EM), donde el beneficio diferencial podría derivarse de lograr un balance entre la seguridad crónica y la penetración en el SNC (16). Por lo tanto, el éxito clínico de los inhibidores de BTK en neoplasias hematológicas motivó que se investigaran para otras afecciones inmunomediadas, especialmente la esclerosis múltiple (EM).

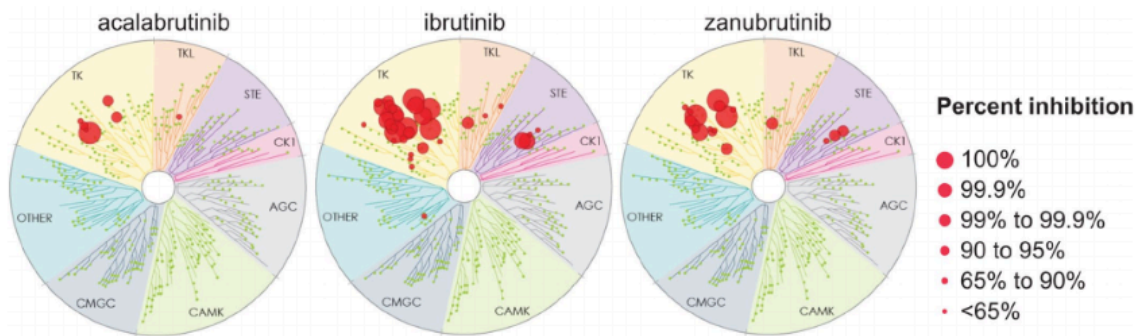


Figura 3. Perfil kinómico de acalabrutinib, ibrutinib y zanubrutinib en un solo estudio de dosis de 1 mM (KINOMEscan; Eurofins DiscoverX, Fremont, California (36)).

3.2 Inhibidores de BTK en la EM

A pesar de que los inhibidores de BTK se idearon principalmente para patologías oncológicas, su capacidad terapéutica ha empezado a interesar cada vez más en otras patologías inmunomediadas. La esclerosis múltiple (EM), entre otras, es un campo de aplicación prometedor debido a que tiene en común varios mecanismos inmunológicos con las neoplasias de células B, donde BTK tiene un papel importante. Además de participar en la activación, maduración y diferenciación de los linfocitos B, esta quinasa participa en la regulación funcional de las células del sistema inmunitario innato, como son los macrófagos y la microglía. Estos componentes son fundamentales en la fisiopatología de la EM, ya que intervienen tanto en los procesos neurodegenerativos como en la desmielinización de la enfermedad. Por lo tanto, la inhibición selectiva de BTK es capaz de ofrecer un enfoque terapéutico que puede regular tanto los procesos neurodegenerativos centrales como la respuesta inflamatoria periférica. Esto podría abrir la puerta a tratamientos más específicos que tengan un mejor perfil de seguridad en comparación con las terapias inmunosupresoras tradicionales.

En estas circunstancias, es fundamental entender la función que tienen las células B en el sistema inmunitario y los mecanismos de control de tolerancia que regulan su activación. Esto se debe a que cualquier modificación podría provocar respuestas autoinmunes, como sucede en la esclerosis múltiple. Las células B en un estado fisiológico normal eliminan las células autorreactivas inmaduras de su repertorio total en dos puntos de control de tolerancia, uno central y otro periférico; este procedimiento podría tener relevancia en trastornos autoinmunitarios como la artritis reumatoide. En la EM, se observan señales de un punto de control fuera del centro que tiene defectos en la tolerancia a las células B periféricas.

Estas modificaciones inmunológicas aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) provocando daño a la mielina y fomentando la aparición de la EM, la enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica más

común en el sistema nervioso central (SNC). La mayor parte de los pacientes padecen una variante de la enfermedad que es remitente-recurrente (EMRR), pero que puede derivar a una forma progresiva, conocida como esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP). Algunos pacientes experimentan una progresión neurológica lenta y constante desde el principio, sin recaídas intermedias; esta condición se conoce como esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP). (17)

El avance de medicamentos eficaces contra la esclerosis múltiple progresiva (EMP) es un proceso difícil, debido a que no hay marcadores sustitutos concretos ni medidas de resultados clínicos. Se han propuesto diversos procedimientos para comprender la patogenia, entre los que figuran procesos inflamatorios y de neurodegeneración, los cuales, al interactuar, favorecen la progresión del deterioro neurológico. Se entiende que la inflamación crónica característica de la EM ocurre tras atravesar una barrera hematoencefálica íntegra o reparada, lo que posibilita la infiltración continua de las células hematopoyéticas en el SNC. Los linfocitos T, los linfocitos B y las células mieloides son las clases celulares infiltrantes más importantes. Además, se ha establecido una correlación directa entre el nivel de infiltrados hematopoyéticos y la cantidad de pérdida axonal en la sustancia blanca con apariencia normal (SWAN), lo que demuestra una clara relación entre la inflamación meníngea y la extensión del daño neuronal. Asimismo, se ha propuesto que la neurodegeneración progresiva y la desmielinización son producidas por la actividad de factores solubles proinflamatorios liberados por los infiltrados inflamatorios de las meninges. Esto colabora con la degradación funcional y estructural típica de la enfermedad. (17)

A medida que la enfermedad progresa, la respuesta inflamatoria deja de depender exclusivamente de la infiltración periférica de células del sistema inmunológico y empieza a sostenerse por sí misma dentro del sistema nervioso central. En este instante, las células inmunes residentes, especialmente la microglía, se vuelven esenciales para que el daño tisular persista y continúe.

Así, el progreso de la esclerosis múltiple está vinculado con la inflamación intrínseca del SNC, que es sostenida por células residentes crónicamente activadas (como células inmunitarias hematopoyéticas y la microglía) que se quedan atrapadas en el entorno neural. Al mismo tiempo, la neurotoxicidad del hierro, el deterioro de las mitocondrias y el estrés oxidativo son factores adicionales que contribuyen a la degeneración neuronal y al progreso gradual de la enfermedad. (17)

Las terapias modernas para la esclerosis múltiple han demostrado ser efectivas no solo en las recaídas, sino también en el deterioro de la discapacidad asociada. Esta se produce sobre todo debido a que las células inmunitarias periféricas se infiltran temporalmente en el sistema nervioso central. No obstante, en las etapas más avanzadas de la enfermedad, se ha visto que los linfocitos B y la microglía, que se mantienen compartimentados en el SNC, juegan un papel crucial en la inmunopatogenia de la EM progresiva. En este marco, el empleo de inhibidores de BTK que cruzan el sistema nervioso central puede frenar la progresión de la enfermedad al afectar las células inmunitarias a ambos lados de la barrera hematoencefálica (20). La mayor parte de las células que conforman el sistema inmunitario manifiestan al menos un miembro de la familia de las quinasas Tec, entre los cuales se encuentra BTK. Es relevante señalar que la expresión de BTK no se limita a un solo tipo celular, sino que ocurre en varias células sanguíneas y en otras inmunitarias, como la microglía. Además, se ha verificado que BTK también se expresa en plaquetas, macrófagos, células madre hematopoyéticas, mastocitos, neutrófilos, linfocitos B y eritrocitos. (17)

La aparición de una nueva clase de fármacos para la esclerosis múltiple que pueden alcanzar niveles terapéuticos en el SNC, suprimir la inflamación provocada por los linfocitos B y regular componentes fundamentales de la inmunidad innata, como son los macrófagos o la microglía, representa un progreso a nivel terapéutico. Esto sucede porque, hasta ahora, otros medicamentos modificadores de la enfermedad no han logrado estos objetivos.

Si estos inhibidores consiguen controlar la inflamación crónica del SNC, esto podría ser un avance en la prevención de la progresión de la EM (8).

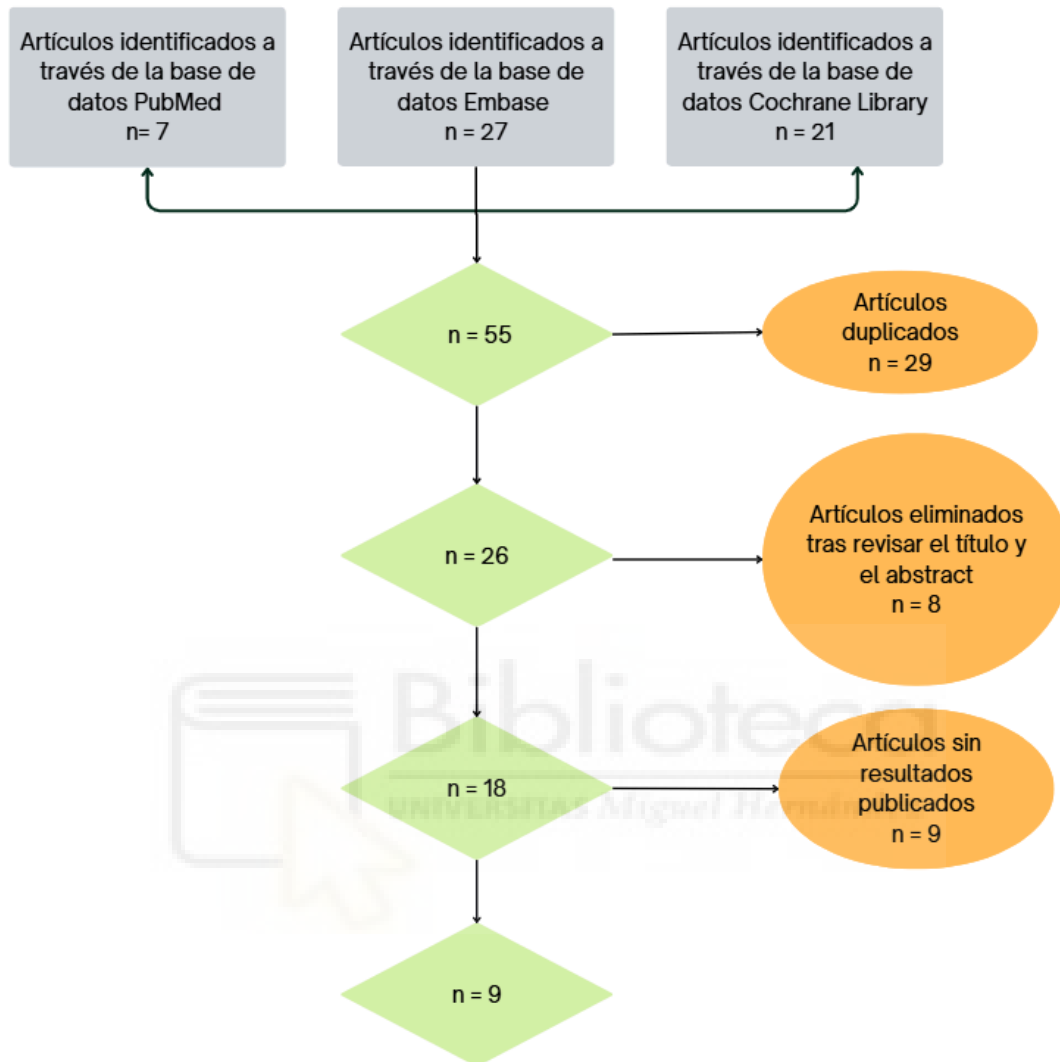
Evobrutinib, fenebrutinib y tolebrutinib son algunos de los compuestos que se están evaluando en la actualidad en ensayos clínicos. Estos tres tienen diferencias en su mecanismo para unirse a BTK, así como en su selectividad y capacidad para penetrar el sistema nervioso central. Tolebrutinib, un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton, es un medicamento que se puede ingerir por vía oral y que tiene una acción biológica irreversible. Fenebrutinib, por otro lado, es un inhibidor completamente diferente que no se une a la cisteína-481; más bien, forma vínculos con los residuos de metionina-477, lisina-430 y aspartato-539. Este medicamento provoca una modificación conformacional que anula la BTK. Por otro lado, el inhibidor irreversible evobrutinib se une a la cisteína-481 por medio de un grupo funcional, lo que hace que su selectividad sea más alta en comparación con otras quinasas. El evobrutinib se asocia a la treonina-474 (Thr474), este residuo regulador lo contienen únicamente el 10 % de las quinasas humanas, así que su interacción incrementa la selectividad. Estas propiedades señalan que evobrutinib es más selectivo, pero menos potente que ibrutinib, por lo que indica que tiene un perfil con una menor probabilidad de efectos fuera de la diana. (26).

En términos generales, el avance de los inhibidores de BTK ha sido significativo desde los primeros compuestos covalentes, como el ibrutinib, hasta los inhibidores de segunda generación, que son más selectivos y tienen un perfil de seguridad superior a los anteriores; ejemplos de estos últimos son zanubrutinib y acalabrutinib. La aparición de mutaciones en el residuo Cys481 y la resistencia a los medicamentos han impulsado la búsqueda de nuevas moléculas que mantengan la efectividad terapéutica sin comprometer la tolerancia. Este saber adquirido en el ámbito de la oncología ha servido como base para explorar las oportunidades que ofrece la inhibición de BTK en otras patologías inmunomediadas, especialmente en la esclerosis múltiple. En relación a esta patología, su participación en la respuesta de los linfocitos B y

en la activación de las células del sistema inmunitario innato, como por ejemplo la microglía, sugiere que su inhibición podría ofrecer beneficios dobles en relación con la inflamación periférica y central. Así, la experiencia previa con los inhibidores oncológicos de BTK no solo ha permitido optimizar su diseño farmacológico y estructural, sino también identificar una nueva perspectiva terapéutica en enfermedades autoinmunes del sistema nervioso. Así, esta diana se ha establecido como una de las más prometedoras para el desarrollo de tratamientos de última generación.

4. METODOLOGÍA

Este estudio se ha basado en una meticulosa revisión bibliográfica, enfocada en buscar información y estudios clínicos acerca de los inhibidores de BTK (tolebrutinib, evobrutinib y fenebrutinib) en relación con la EM. Se llevaron a cabo búsquedas concretas en PubMed, Embase y Cochrane, empleando para cada medicamento fórmulas de búsqueda específicas. Por eso, se incorporaron filtros en la ecuación de búsqueda: ensayos clínicos, población adulta (>18 años), esclerosis múltiple, metaanálisis, investigaciones aleatorizadas y controladas, revisiones y estudios publicados recientemente (en los últimos cinco años). Se eliminaron artículos que no contaban con editoriales o respaldo experimental y aquellos sin acceso a texto completo. Se eligieron los artículos a través de la revisión de sus títulos, resúmenes y lecturas completas.



5. OBJETIVOS

Analizar el papel de la tirosina quinasa de Bruton y evaluar las características estructurales, funcionales y terapéuticas de sus inhibidores, considerando tanto su alcance terapéutico oncológico como su potencial emergente en la EM.

6. RESULTADOS

6.1 Tolebrutinib

Un estudio de fase II-b publicado en la revista *The Lancet Neurology* en septiembre de 2021 tuvo como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de tolebrutinib en distintas dosis administradas por vía oral, durante un periodo que duró 12 semanas. El estudio se llevó a cabo en participantes adultos con esclerosis múltiple recurrente-remitente, los cuales fueron asignados de forma aleatoria (1:1): los sujetos de la cohorte 1 recibieron tolebrutinib administrado por vía oral durante 12 semanas seguido de placebo durante 4 semanas, mientras que los sujetos de la cohorte 2 recibieron placebo administrado por vía oral durante 4 semanas seguido de 12 semanas de tratamiento con tolebrutinib. Los participantes fueron asignados dentro de cada cohorte a recibir una de las cuatro dosis orales de tolebrutinib (5 mg, 15 mg, 30 mg o 60 mg) una vez al día.

Un total de 130 participantes recibieron tolebrutinib: 33 recibieron 5mg, 32 recibieron 15mg, 33 recibieron 30mg y 32 recibieron 60mg. A la semana 12 del tratamiento, se observó una reducción dependiente de la dosis de lesiones T1 realizadas con gadolinio, representadas en la siguiente tabla (media [DE] de nuevas lesiones T1 por participante):

Cohorte 2: placebo combinado	Cohorte 1 y 2: tolebrutinib 5 mg	Cohorte 1 y 2: tolebrutinib 15 mg	Cohorte 1 y 2: tolebrutinib 30 mg	Cohorte 1 y 2: tolebrutinib 60 mg
n= 59	n=31	n = 31	n = 33	n= 31
1,03 [2,50]	1,39 [3,20]	0,77 [1,48]	0,76 [3,31]	0,13 [0,43]

Tabla 1. Media (DE) de nuevas lesiones T1 realizadas con gadolinio en la semana 12 según dosis de tolebrutinib (19)

En la base de datos ClinicalTrials obtenemos los resultados numéricos del número de lesiones T2 nuevas o agrandadas en la semana 12 de tratamiento de cada cohorte. Los resultados se representan mediante media de lesiones por paciente, al igual que los anteriores:

Cohorte 2: placebo combinado	Cohorte 1 y 2: tolebrutinib 5 mg	Cohorte 1 y 2: tolebrutinib 15 mg	Cohorte 1 y 2: tolebrutinib 30 mg	Cohorte 1 y 2: tolebrutinib 60 mg
n= 59	n=31	n = 31	n = 33	n= 31
2,2 [5,16]	1,90 [3,97]	1,32 [1,3]	1,30 [4,90]	0,23 [0,62]

Tabla 2. Media (DE) de lesiones T2 nuevas o agrandadas en la semana 12 según dosis de tolebrutinib (19)

En lo que respecta a los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento, una vez finalizadas las 12 semanas del mismo, se reportaron 19 (57,6%) en el grupo placebo sobre un total de 33 participantes analizados; 17 (53,1%) en el grupo 5mg sobre un total de 32 participantes analizados; 17 (53,1%) en el grupo 15mg sobre un total de 32 participantes analizados; 18 (54,5%) en el grupo 30mg sobre un total de 33 participantes analizados y 16 (50,0%) en el grupo 60mg sobre un total de 32 participantes analizados. La cefalea fue el acontecimiento adverso grave más frecuente, sin causar interrupciones de tratamiento por razones de seguridad. (19)

El siguiente ensayo clínico patrocinado por la compañía farmacéutica Sanofi corresponde a un estudio de fase II-b a largo plazo de tolebrutinib en los pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente, revisado en octubre de 2025. Este ensayo fue dividido en dos partes: Parte A; un estudio doble ciego con escalado de dosis de tolebrutinib, cuya finalidad fue evaluar la seguridad del fármaco (5mg, 15mg, 30mg, 60mg) durante 39 semanas; Parte B, un estudio abierto en el cual algunos participantes recibieron una dosis fija de tolebrutinib de 60 mg/día, siendo su duración de 222 semanas para la

evaluación de la eficacia a largo plazo. A continuación, los resultados de eficacia y seguridad representado en tablas (18):

Variable	Tolebrutinib 5mg	Tolebrutinib 15mg	Tolebrutinib 30mg	Tolebrutinib 60mg
Número de participantes	31	31	32	31
TEAEs	17 (54,8%)	17 (54,8%)	24 (75,0%)	20 (64,5%)

Tabla 3. Resultados de la parte A de tolebrutinib con escalado de dosis (5–60 mg) durante 39 semanas en adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (18)

Variable	Tolebrutinib 5/60mg	Tolebrutinib 15/60mg	Tolebrutinib 30/60mg	Tolebrutinib 60/60mg
Número de participantes	30	31	32	31
Nuevas lesiones en T1 + gd	n = 21	n = 22	n = 19	n = 24
Media (desviación estándar)	0,24 (0,54)	0,36 (0,66)	0,32 (0,75)	0,13 (0,45)
Lesiones T2 nuevas o agrandadas	n = 21	n = 23	n = 21	n = 26
	0,32 (0,54)	0,37 (0,53)	0,15 (0,30)	0,24 (0,41)
ARR	n = 31 [0,15 a 0,46]	n = 31 [0,14 a 0,42]	n = 31 [0,18 a 0,43]	n = 31 [0,13 a 0,38]
EDSS	n = 21 -0,10 (0,96)	n = 23 0,24 (0,95)	n = 21 0,38 (0,69)	n = 26 0,29 (0,70)
TEAEs	n = 30 0,26 (86,7%)	n = 31 0,29 (93,5%)	n = 32 0,27 (84,4%)	n = 31 0,27 (87,1%)

Tabla 4. Resultados de la parte B de tolebrutinib con escalado de dosis 60 mg durante 222 semanas en adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (18)

Continuamos con un ensayo clínico, esta vez de fase III, publicado en *The New England Journal of Medicine* en abril de 2025, con el objetivo de comparar tolebrutinib con teriflunomida en pacientes con esclerosis múltiple recidivante. En estos estudios, denominados GEMINI 1 y 2, se reclutaron aproximadamente 1900 participantes adultos con el objetivo principal de comparar la tasa anualizada de recaídas (AAR) entre tolebrutinib y un comparador. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir tolebrutinib (60 mg una vez al día) o teriflunomida (14 mg una vez al día).

La tasa anualizada de recaídas en el estudio GEMINI-1 fue de 0,13 en el grupo de tolebrutinib y de 0,12 en el grupo de teriflunomida, mientras que en el GEMINI-2 fue de 0,11 en ambos grupos. La proporción de participantes con empeoramiento confirmado de la discapacidad durante al menos 6 meses fue del 8,3 % en el grupo de tolebrutinib y del 11,3 % en el grupo de teriflunomida. La incidencia general de eventos adversos fue similar en los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, se observó una mayor frecuencia de eventos hemorrágicos menores en el grupo de tolebrutinib (petequias en el 4,5 % frente al 0,3 %, y sangrado menstrual abundante en el 2,6 % frente al 1,0 %). (20) Los resultados de eficacia y seguridad se presentan en la siguiente tabla:

Variable	Tolebrutinib 60mg/día	Teriflunomida 14mg/día
Participantes	936	937
Tasa anualizada recaídas GEMINI-1	0,13	0,12

Tasa anualizada recaídas GEMINI-2	0,11	0,11
Empeoramiento confirmado de la discapacidad >6m	8,3%	11,3%
Eventos adversos (global)	Similares	
Sangrado leve	Más frecuente	Menos frecuente

Tabla 5. Resultados de GEMINI-1 y GEMINI-2 respecto a tolebrutinib frente a teriflunomida en pacientes con esclerosis múltiple recidivante (20)

A diferencia de los estudios previos basados en la existencia de formas recurrentes de la enfermedad, el siguiente ensayo de fase III del *The New England Journal of Medicine* de 2025 se centra en personas adultas con esclerosis múltiple secundaria progresiva no recurrente. Esta se considera una fase de la enfermedad en la que existe una progresión de la discapacidad que se produce de manera independiente a las recaídas. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1, a recibir tolebrutinib (60mg una vez al día) o a recibir placebo equivalente, con el objetivo principal de observar la progresión confirmada de la discapacidad, mantenida al menos por 6 meses.

En total, 1131 personas adultas fueron asignadas aleatoriamente: 754 personas adultas recibieron tolebrutinib y 377 placebo durante aproximadamente 133 semanas. La progresión confirmada de la discapacidad mantenida al menos durante 6 meses fue observada con menos frecuencia en los pacientes tratados con tolebrutinib en comparación con el grupo placebo (22,6% frente a 30,7%). En cuanto a la seguridad, los efectos adversos graves fueron observados en el 15,0% de los participantes tratados con tolebrutinib frente al 10,4% de los asignados al placebo. Las elevaciones de la alanina aminotransferasa superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad

fueron observadas en el 4,0% de los pacientes tratados con el fármaco frente al 1,6% de pacientes control. (21)

6.2 Evobrutinib

El presente estudio publicado en *The Lancet Neurology* a finales de 2024 constituyó dos ensayos de fase III (*evolutionRMS1* y *evolutionRMS2*) cuya finalidad fue evaluar el fármaco evobrutinib frente a teriflunomida. Participaron adultos con esclerosis múltiple recurrente cuya asignación fue totalmente aleatoria (1:1) para recibir evobrutinib 45 mg dos veces al día más placebo una vez al día, o teriflunomida 14 mg una vez al día más placebo dos veces al día. Los resultados de eficacia y seguridad se presentan en las siguientes tablas (22):

Variable	Evobrutinib	Teriflunomida
Participantes (n)	560	564
Tasa de recaída anualizada (RR ajustado: 1,02 [0,75-1,39]; p = 0,55)	0,15 (0,12-0,18)	0,14 (0,11-0,18)
Número de nuevas lesiones T1 Gd+	0,50 (0,41-0,60)	0,35 (0,29-0,42)
Número medio de lesiones T2 nuevas o agrandadas	5,61 (4,87-6,47)	6,16 (5,35-7,19)

Tabla 6. Resultados evolutionRMS1: evobrutinib frente a teriflunomida en adultos con esclerosis múltiple recurrente (22)

Variable	Evobrutinib	Teriflunomida
Participantes (n)	583	583
Tasa de recaída anualizada (PR ajustado: 1,00 [0,74-1,35]; p= 0,51)	0,11 (0,09-0,13)	0,11 (0,09-0,13)
Número de nuevas lesiones T1 Gd+	0,50 (0,42-0,59)	0,31 (0,26-0,27)
Número medio de lesiones T2 nuevas o agrandadas	6,39 (5,58-7,32)	7,41 (6,48-8,48)

Tabla 7. Resultados evolutionRMS2: evobrutinib frente a teriflunomida en adultos con esclerosis múltiple recurrente (22)

Variable	Evobrutinib	Teriflunomida
Evento adverso emergente del tratamiento (EAET)	976/1140 (85,6%)	999/1146 (87,2%)
EAET más frecuentes: COVID-19	223 (19,6%)	223 (19,5%)
Elevación ALT	173 (15,2%)	204 (17,8%]
Elevación AST	110 (9,6%)	131 (11,4%]
Cefalea	175 (15,4%)	176 (15,4%)
Tasa incidencia TEAE graves	86 (7,5%)	64 (5,6%)
Fallecimientos	1	1

Tabla 7. Eventos adversos observados en los estudios evolution RMS1 y evolution RMS2 en adultos con esclerosis múltiple recurrente: evobrutinib frente a teriflunomida (22)

El subestudio farmacodinámico en *evolutionRMS1* mostró una ocupación sostenida y casi completa de BTK con la dosis de evobrutinib de 45 mg dos veces al día. La mayoría de los pacientes (999 de 1131) superaron la tasa de respuesta media anualizada objetivo de 0,13. En un análisis post-hoc para evaluar la adecuación de la dosis, no se observó relación entre los cuartiles de exposición a evobrutinib (área bajo la curva [AUC]) y la tasa de recaída anualizada, incluso en el cuartil de AUC más alto.

Un ensayo clínico de fase II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, publicado en *The New England Journal of Medicine* en mayo de 2024, incluyó a 267 pacientes con esclerosis múltiple recidivante. El objetivo principal del estudio fue evaluar el número total acumulado de lesiones con realce de gadolinio en la resonancia magnética ponderada en T1 durante las semanas 12 a 24. En este ensayo, los pacientes fueron asignados a uno de cinco grupos de tratamiento: placebo; evobrutinib en dosis de 25 mg una vez al día, 75 mg una vez al día o 75 mg dos veces al día; y dimetilfumarato (DMF) de etiqueta abierta como grupo de referencia (23).

Variable	Placebo	Evobrutinib 25 mg QD	Evobrutinib 75 mg QD	Evobrutinib 75 mg BID	Dimetilfumarato
Media lesiones T1 Gd+ (semana 12-24)	3,85 (± 5,44)	4,06 (± 8,02)	1,69 (± 4,69)	1,15 (± 3,70)	4,78 (± 22,05)
ARR	0,37	0,57	0,13	0,08	0,20
Cambio en EDSS	No significativa				

Tabla 8. Número total acumulado de lesiones T1 con realce de gadolinio durante las semanas 12–24 según grupo de tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple recidivante (23).

Con base en este ensayo, se realizó un análisis post-hoc, publicado en *Neurology Journals* en febrero de 2024, para evaluar el efecto de evobrutinib sobre las lesiones de expansión lenta (SEL), un marcador de resonancia magnética (RM) asociado con las lesiones crónicas activas (CAR). Las CAR representan áreas desmielinizadas con actividad persistente de microglía y macrófagos, responsables del daño neuronal irreversible y la pérdida axonal.

Este análisis utilizó la misma cohorte de pacientes adultos con EM recurrente-remitente o EM secundaria-progresiva que el ensayo de fase II original, manteniendo el diseño aleatorizado y doble ciego, con un grupo de referencia paralelo abierto de esclerosis múltiple (EM). La evaluación se extendió hasta la semana 48 para determinar cómo evobrutinib influye en el volumen de las SEL en la RM cerebral, lo que proporcionó más información sobre su posible efecto sobre el daño neuronal crónico y la progresión de la enfermedad.

Los pacientes se dividieron en varios grupos: un grupo comenzó con placebo (cambiando a evobrutinib 25 mg en la semana 24), otro comenzó a recibir 25 mg de evobrutinib una vez al día, otro 75 mg una vez al día y el último 75 mg dos veces al día (dosis final). El volumen medio de SEL fue de 2099 (2981,0 mm³) con evobrutinib 75 mg BID frente a 2681 (3624,2 mm³) placebo/evobrutinib 25 mg QD. Los resultados del ensayo fueron los siguientes (24):

Tratamiento	N	Volumen SEL medio (mm ³) (SD)	Mediana de SELs por paciente	Mediana SEL como % del Volumen T2 inicial
Placebo/Evobrutinib 25 mg QD	38	2681 (3624,2)	7 (0,32)	10,4 %
Evobrutinib 25 mg QD	39	2043 (2692)	8 (0,34)	11,0 %
Evobrutinib 75 mg QD	42	1920 (2288,1)	8,5 (0,42)	8,2 %
Evobrutinib 75 mg BID	42	2099 (2981)	11,5 (0,41)	8,9 %
Dimetilfumarato (DMF) 240 mg BID	50	2866 (4042,9)	10 (0,57)	9,5 %

Tabla 9. Volumen medio de lesiones con señal de interés (SEL) en resonancia magnética cerebral hasta la semana 48 según grupo de tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente o secundaria-progresiva (24)

El último ensayo seleccionado fue publicado en 2021 por *EMD Serono Research & Development Institute, Inc.* Este ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo (interferón beta-1a, avonex®) en participantes con esclerosis múltiple recidivante tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad del evobrutinib. El grupo experimental recibió evobrutinib 75 mg dos veces al día (BID) junto con una inyección intramuscular de placebo equivalente a Avonex® una vez a la semana durante 96 semanas. El grupo del comparador activo recibió una inyección intramuscular de Avonex® activo una vez a la semana, junto con un placebo combinado con evobrutinib dos veces al día durante 96 semanas. Sin embargo, el estudio se registró como finalizado prematuramente porque, tras el análisis de los datos de OLE, se determinó que era necesario cambiar el comparador activo en el

ensayo de fase III RMS, que comprendía este ensayo. En consecuencia, este ensayo se finalizó prematuramente. (25) (33)

6.3 Fenebrutinib

El ensayo de fase II FENopta, publicado en *The Lancet Neurology*, evaluó la seguridad y eficacia de fenebrutinib en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente. En este estudio multicéntrico, se realizó un periodo de doble ciego durante 12 semanas y una extensión abierta que alargó el estudio hasta la semana 48.

Durante el período doble ciego (DBP), los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 a fenebrutinib oral (200 mg dos veces al día) o placebo durante 12 semanas. De los 109 pacientes, 73 recibieron fenebrutinib y 36 recibieron placebo. En las semanas 4, 8 y 12 (combinadas), los pacientes que recibieron fenebrutinib mostraron una reducción del 69 % en el total de nuevas lesiones Gd+ y del 74% en el total de lesiones T2, en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Se observaron reducciones relativas en las lesiones Gd+ y T2 en las semanas 8 (92% y 90%, respectivamente) y 12 (90% y 95%, respectivamente). El número total de nuevas lesiones Gd+ T1 en las semanas 4, 8 y 12 fue de 0,077 (IC del 95%: 0,043-0,135) en el grupo de fenebrutinib y de 0,245 (IC del 95%: 0,144-0,418) en el grupo placebo (26).

Además, se estudió la penetración en el LCR. La concentración media de fenebrutinib en el LCR en 11 pacientes con RMN tras 12 semanas de administración continua de fenebrutinib fue de 43,1 ng/ml, superior a la media de la CI50 (rango activo) en análisis de sangre completa para CD63 (10,0 ng/ml), fosfo-BTK (7,5 ng/ml) y CD69 (5,3 ng/ml). El perfil de seguridad fue favorable y no se registraron eventos adversos graves ni fallecimientos (27).

Tras finalizar el periodo doble ciego, se llevó a cabo una fase de extensión abierta del mismo estudio. Durante este periodo, todos los sujetos recibieron tratamiento con fenebrutinib. La actividad de la enfermedad se evaluó mediante la aparición de recaídas definidas por el protocolo y la RMN cerebral en la semana 48, junto con la monitorización de la seguridad.

El estudio de extensión abierto incluyó a 99 sujetos (65 tratados previamente con fenebrutinib y 34 con placebo), de los cuales 96 (97%) permanecieron en seguimiento. La tasa de recaída anualizada fue de 0,04 y el 96% de los participantes se mantuvo libre de recaída. En la semana 48, la media de lesiones T1 realizadas con gadolinio (Gd+) fue de 0,015 por exploración ($n = 67$), y el 99% de los participantes no presentaron lesiones Gd+. En los sujetos tratados con fenebrutinib, la media del volumen de las lesiones T2 disminuyó con respecto al valor basal en el periodo doble ciego ($-0,11 \text{ cm}^3$; IC del 95%: $-0,43$ a $0,21$), una reducción que se mantuvo durante la extensión abierta ($-0,33 \text{ cm}^3$; IC del 95%: $-0,57$ a $-0,095$). Por el contrario, en el grupo tratado inicialmente con placebo, el volumen medio de lesiones T2 aumentó durante el periodo de doble ciego ($0,36 \text{ cm}^3$; IC del 95%: $-0,081$ a $0,79$), pero disminuyó tras el inicio de fenebrutinib en la fase de extensión abierta ($0,03 \text{ cm}^3$; IC del 95%: $-0,28$ a $0,35$).

La mediana del cambio con respecto al valor inicial en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) en la semana 48 fue de 0 en ambos grupos. Se notificaron eventos adversos graves en un participante (1%). Los eventos adversos más frecuentes fueron infección del tracto urinario (8%), COVID-19 (7%) y faringitis (5%). También se notificó una elevación asintomática de la alanina aminotransferasa en un participante (1%), que se resolvió sin complicaciones (28).

Los eventos adversos más comunes se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de fenebrutinib en comparación con el grupo placebo,

fueron elevación de las enzimas hepáticas (4 frente a 0), cefalea (3 frente a 1) y nasofaringitis (2 frente a 0).

7. DISCUSIÓN

Los resultados adquiridos con tolebrutinib demuestran un modelo estable de eficacia y seguridad, tanto en la esclerosis múltiple recurrente como en la progresiva. En la investigación de fase II-b que fue publicada en la revista *The Lancet Neurology* (2021), el tratamiento a base de tolebrutinib disminuyó la actividad inflamatoria dependiente de la dosis, la cual se midió con resonancia magnética y se evaluó mediante lesiones T1 con realce de gadolinio y lesiones T2 nuevas o agrandadas. En concreto, la dosis de 60 mg/día presentó la disminución más significativa de lesiones, tanto en el seguimiento inicial de 12 semanas como en el seguimiento a largo plazo.

Los resultados de la investigación a largo plazo II-b, que fue patrocinada por Sanofi (2025), confirmaron estos hallazgos, puesto que se confirmó la disminución de las lesiones T1 y T2. También se observó cómo las tasas de recaída anualizadas se mantuvieron en rangos bajos y la medición en la escala expandida del estado de la discapacidad (EDSS) fue estable, sin evidencia de progresión.

También coincide con el estudio anterior en cuanto a la presencia de un perfil seguro. Sin embargo, se detectaron eventos adversos emergentes más comunes en ciertos grupos con dosis intermedias. No obstante, no se notaron diferencias importantes en la tasa anualizada de recaídas entre los dos grupos (teriflunomida y tolebrutinib) en los ensayos de fase III GEMINI 1 y 2. Sin embargo, los resultados indicaron que el deterioro de la discapacidad confirmada, sostenida durante un mínimo de seis meses, fue un poco más bajo en el grupo de tolebrutinib. En términos de seguridad, la incidencia general de eventos adversos fue comparable entre ambos tratamientos, con un patrón específico de sangrado leve (petequias y sangrado menstrual abundante) más

frecuente en el grupo de tolebrutinib, aunque sin implicaciones graves para la continuación del tratamiento.

Por último, en 2025, la investigación publicada en *The New England Journal of Medicine* demostró que tolebrutinib disminuyó de manera notable el peligro de progresión de la discapacidad confirmada a los seis meses en pacientes con EM progresiva secundaria, en comparación con placebo. Esto evidencia su potencial en fases avanzadas de la enfermedad, donde la evolución normalmente es independiente de las recaídas. A pesar de que se registraron más eventos adversos graves y aumentos en la alanina aminotransferasa en el grupo activo, la seguridad fue razonable.

En el caso de evobrutinib, los ensayos de fase III evolutionRMS1 y evolutionRMS2 publicados en *The Lancet Neurology* (2024) no mostraron diferencias significativas en la tasa anualizada de recaídas entre los dos grupos de estudio (teriflunomida y evobrutinib), aunque sí se observó una ligera menor incidencia de lesiones T2 en los pacientes tratados con evobrutinib. La incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento fue similar, con patrones consistentes de elevación de transaminasas y cefalea, y una baja incidencia de eventos adversos graves. Posteriormente, el análisis publicado en *The New England Journal of Medicine* demostró que los grupos que recibieron evobrutinib en dosis altas (75 mg una vez al día y 75 mg dos veces al día) tuvieron un menor número medio de lesiones T1 Gd+ en comparación con placebo y DMF, así como un AAR más bajo, lo que confirma la eficacia de evobrutinib en la reducción de la actividad inflamatoria aguda en la EM recurrente. Además, un análisis post hoc publicado en *Neurology Journals* mostró que el volumen medio de SEL fue menor con evobrutinib 75 mg BID que con placebo/evobrutinib 25 mg QD. Aunque el número medio de SEL por paciente fue similar entre los grupos, la reducción del volumen de SEL sugiere

una desaceleración de la expansión de estas lesiones, lo que podría reflejar un efecto neuroprotector sobre el daño tisular crónico.

El ensayo clínico de fase II FENopta proporciona evidencia relevante sobre la eficacia y seguridad de fenebrutinib en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR). Los resultados obtenidos durante el periodo doble ciego y confirmados en la fase de extensión abierta sugieren un efecto consistente del fármaco sobre la actividad inflamatoria de la enfermedad, evaluado tanto mediante resonancia magnética (RM) como mediante variables clínicas.

En comparación con el placebo, el tratamiento con fenebrutinib se vinculó con una disminución significativa en el número total de nuevas lesiones T1 y T2 realizadas con gadolinio durante el periodo doble ciego. La disminución global de las lesiones Gd+ en un 69% y de las T2 en un 74%, además de descensos superiores al 90% en la octava y duodécima semana, señala una rápida acción inicial y un fuerte efecto antiinflamatorio. Estos resultados son similares a los que se han obtenido con otras terapias modificadoras de la enfermedad que son altamente efectivas, lo que sitúa al fenebrutinib como una opción terapéutica alentadora dentro del conjunto de tratamientos disponibles para la EMRR.

Un hallazgo importante del estudio es que el medicamento penetra en el sistema nervioso central, como lo demuestra la presencia de fenebrutinib en concentraciones medias en el LCR superiores a la CI50 requerida para inhibir los marcadores fundamentales de activación de células mieloides y B. Este descubrimiento respalda el mecanismo de acción propuesto para los inhibidores de BTK, que se enfocan tanto en la microglía como en las células inmunitarias periféricas, y podría explicar la notable disminución de la actividad lesional que se ha observado en los estudios por imagen.

Los hallazgos de la etapa abierta de extensión corroboran la efectividad sostenida de fenebrutinib. La ausencia de recaídas en el 96% de los

participantes hasta la semana 48 y la baja tasa anualizada de recaídas (AAR = 0,04) indican un adecuado control clínico de la enfermedad. Asimismo, el efecto prolongado sobre la actividad inflamatoria subyacente se ve respaldado por la baja incidencia de nuevas lesiones T1 Gd+ y la disminución del volumen de las lesiones T2 en los enfermos que han sido tratados desde el comienzo. La reducción del volumen de lesiones T2 después del inicio de fenebrutinib en la extensión abierta, en los pacientes que al principio recibieron placebo, refuerza el vínculo causal entre el tratamiento y la mejora radiológica.

Respecto a la discapacidad neurológica, se ha observado una estabilidad en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), con una mediana de cambio de 0 en ambos grupos durante la semana 48; esto indica que el tratamiento tiene el potencial de ayudar a evitar que la discapacidad progrese a corto y medio plazo. No obstante, estos resultados deben analizarse con precaución debido a que el periodo de seguimiento es relativamente breve y la muestra es pequeña.

El perfil de seguridad de fenebrutinib fue positivo en las fases abierta y doble ciego. El hecho de que no se hayan producido muertes y la baja prevalencia de eventos adversos graves son resultados interesantes, sobre todo si se comparan con otros tratamientos muy eficaces pero que implican riesgos inmunológicos más altos. La elevación de las enzimas hepáticas, la cefalea y la nasofaringitis fueron más frecuentes en el grupo tratado con fenebrutinib, aunque estos eventos fueron generalmente leves o moderados y reversibles, lo que respalda la buena tolerabilidad del fármaco.

El reducido tamaño de la muestra y el breve periodo doble ciego son limitaciones. Asimismo, la falta de un grupo control en el transcurso de la extensión abierta dificulta hacer comparaciones directas a largo plazo. Por ende, será imprescindible corroborar estos hallazgos en ensayos de fase III con un número más alto de sujetos y con períodos de seguimiento más largos,

además de analizar cómo el tratamiento afecta la evolución de la discapacidad y los biomarcadores neurodegenerativos.

Como regla general, lo que se ha encontrado en el ensayo FENopta sugiere que fenebrutinib es un tratamiento eficaz y bien tolerado para pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR), ya que tiene un efecto rápido sobre la actividad inflamatoria y logra mantener el beneficio clínico y radiológico durante un tiempo intermedio. Estos hallazgos respaldan el desarrollo clínico continuo de los inhibidores de BTK como una posible nueva estrategia terapéutica en la esclerosis múltiple.

Aparte de los ensayos clínicos cuyos resultados han sido publicados, hay numerosos estudios documentados cuyos datos no se han difundido todavía en revistas científicas que aplican revisión por pares. Dentro de los mismos se sitúa el ensayo LTS17043 (29), respaldado por Sanofi, que es un estudio intervencionista de fase III. Este analiza la seguridad y la tolerancia del tolebrutinib a largo plazo; tiene como fecha estimada de finalización abril de 2029. Es importante mencionar también un estudio de intervención de fase II, enfocado en determinar la efectividad del tolebrutinib y financiado por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS (32)), que terminó en diciembre de 2025 pero cuyos hallazgos todavía no han sido divulgados. El estudio PERSEUS es un ensayo clínico de fase 3, patrocinado por Sanofi y cuyo objetivo principal fue determinar la efectividad y seguridad del inhibidor tolebrutinib en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva. A pesar de que el ensayo terminó en noviembre de 2025, los resultados oficiales todavía no han sido divulgados, así que las conclusiones del estudio están siendo analizadas todavía (31).

Por último, se está realizando un ensayo clínico de fase III, patrocinado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., con el propósito de comparar la seguridad y efectividad de fenebrutinib y ocrelizumab, el cual terminará aproximadamente en julio del año 2027 (34). La misma empresa también financia dos ensayos de

fase III adicionales, que tienen como objetivo comparar fenebrutinib con teriflunomida y placebo. Se espera que estos terminen en noviembre de 2027 (35) (36).

8. CONCLUSIÓN

1. Los inhibidores de BTK, en especial tolebrutinib y fenebrutinib, han demostrado ser eficaces en la reducción de la actividad inflamatoria de la esclerosis múltiple debido a la reducción en el número de lesiones T1 Gd+ y T2 de los estudios de fase II y III, siendo la dosis de 60mg de tolebrutinib la más efectiva.
2. Tolebrutinib destaca por su impacto en la progresión de la discapacidad en la esclerosis múltiple secundaria progresiva, ya que reduce significativamente el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada a los seis meses frente a placebo.
3. El fármaco evobrutinib podría tener un posible efecto neuroprotector por su capacidad de disminuir lesiones de expansión lenta (SEL) además de mostrar una actividad antiinflamatoria mediante la reducción de las lesiones totales T1 Gd+ y T2.
4. El fármaco fenebrutinib ha presentado ser altamente prometedor en la EM recurrente-remitente, con una reducción significativa de lesiones, una baja tasa anualizada de recaídas y sin alteraciones en la progresión de la discapacidad durante mínimo 6 meses.
5. Los inhibidores de BTK han demostrado tener un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable y comparable a los tratamientos estándar, sin embargo, se requieren más estudios aleatorizados y controlados para valorar su eficacia en los diferentes estadios de la enfermedad.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Zain R, Vihinen M. Structure-function relationships of covalent and non-covalent BTK inhibitors. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:694853. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.694853>
2. Wang L, Zhang Z, Yu D, Yang L, Li L, He Y, et al. Recent research of BTK inhibitors: Methods of structural design, pharmacological activities, manmade derivatives and structure-activity relationship. *Bioorg Chem* [Internet]. 2023;138(106577):106577. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106577>
3. Tian G, Chen Z, Wang B, Chen G, Xie L. Small-molecule BTK inhibitors: From discovery to clinical application. *Bioorg Chem* [Internet]. 2025;157(108242):108242. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108242>
4. O'Toole D, Groth D, Wright H, Bonilla FA, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C, et al. X-linked agammaglobulinemia: Infection frequency and infection-related mortality in the USIDNET Registry. *J Clin Immunol* [Internet]. 2022;42(4):827–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-022-01237-1>
5. Wen T, Wang J, Shi Y, Qian H, Liu P. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia* [Internet]. 2021 [citado el 11 de febrero de 2026];35(2):312–32. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-01072-6>
6. Tam CS, Muñoz JL, Seymour JF, Opat S. Zanubrutinib: past, present, and future. *Blood Cancer J* [Internet]. 2023 [citado el 11 de febrero de 2026];13(1):141. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41408-023-00902-x>
7. Baratta SJ, Mirolí A, Cabarcos JP, Bezares RF. Inhibidores de bruton tirosina quinasa. ¿Qué necesita saber el oncohematólogo y

- el cardiólogo? *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2022 [citado el 11 de febrero de 2026];82(6):914–26. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802022001000914
8. Kil LP, de Bruijn MJ, van Hulst JA, Langerak AW, Yuvaraj S, Hendriks RW. Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Blood Res*. 2013;3(1):71–83.
 9. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKIs): Review of Preclinical Studies and Evaluation of Clinical Trials [Internet]. [citado 15 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/5/2400>
 10. Roskoski R Jr. Small molecule inhibitors targeting the EGFR/ErbB family of protein-tyrosine kinases in human cancers. *Pharmacol Res* [Internet]. 2019;139:395–411. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.014>
 11. Lipsky AH, Lamanna N. Novel combination approaches with targeted agents in frontline chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* [Internet]. 2023;129(1):18–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.34510>
 12. Liu X-J, Xu-Liu, Pang X-J, -Ying Yuan X, Yu G-X, Li Y-R, et al. Progress in the development of small molecular inhibitors of the Bruton's tyrosine kinase (BTK) as a promising cancer therapy. *Bioorg Med Chem* [Internet]. 2021;47(116358):116358. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116358>
 13. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic Lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(4):323–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509981>

14. Ashpublications.org. [citado el 11 de febrero de 2026]. Disponible en:
<https://ashpublications.org/blood/article/134/11/851/273871/Phase-1-study-of-the-selective-BTK-inhibitor>
15. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic Lymphocytic leukemia. N Engl J Med [Internet]. 2023;388(4):319–32. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2211582>
16. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med [Internet]. 2014;371(3):213–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1400376>
17. Geladaris A, Torke S, Weber MS. Bruton's tyrosine kinase inhibitors in multiple sclerosis: Pioneering the path towards treatment of progression? CNS Drugs [Internet]. 2022;36(10):1019–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-022-00951-z>
18. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 13 de febrero de 2026]. Disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03996291>
19. Reich DS, Arnold DL, Vermersch P, Bar-Or A, Fox RJ, Matta A, et al. Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol [Internet]. 2021;20(9):729–38. Disponible en:
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00237-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00237-4)
20. Oh J, Arnold DL, Cree BAC, Ionete C, Kim HJ, Sormani MP, et al. Tolebrutinib versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med [Internet]. 2025;392(19):1893–904. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2415985>

21. Fox RJ, Bar-Or A, Traboulsee A, Oreja-Guevara C, Giovannoni G, Vermersch P, et al. Tolebrutinib in nonrelapsing secondary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2025;392(19):1883–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2415988>
22. Montalban X, Vermersch P, Arnold DL, Bar-Or A, Cree BAC, Cross AH, et al. Safety and efficacy of evobrutinib in relapsing multiple sclerosis (evolutionRMS1 and evolutionRMS2): two multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol* [Internet]. 2024;23(11):1119–32. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00328-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00328-4)
23. Montalban X, Arnold DL, Weber MS, Staikov I, Piasecka-Stryczynska K, Willmer J, et al. Placebo-controlled trial of an oral BTK inhibitor in multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;380(25):2406–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901981>
24. Arnold DL, Elliott C, Martin EC, Hyvert Y, Tomic D, Montalban X. Effect of evobrutinib on slowly expanding lesion volume in relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of a phase 2 trial: A post hoc analysis of a phase 2 trial. *Neurology* [Internet]. 2024;102(5):e208058. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000208058>
25. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 11 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04032171>
26. Bar-Or A, Dufek M, Budincevic H, Drulovic J, Habek M, Hua LH, et al. Safety and efficacy of fenebrutinib in relapsing multiple

- sclerosis (FENopta): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial and open-label extension study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2025;24(8):656–66. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(25\)00174-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(25)00174-7)
27. Bar-Or A, Dufek M, Budincevic H, Drulovic J, Habek M, Hua LH, et al. Impact of fenebrutinib treatment on MRI outcomes and cerebrospinal fluid penetrance in multiple sclerosis: Results from the phase II FENopta study (S31.004). *Neurology* [Internet]. 2024;102(17_supplement_1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000205299>
28. Oh J, Drulovic J, Dufek M, Budincevic H, Habek M, Caunt M, et al. Fenebrutinib maintains low disease activity in relapsing multiple sclerosis: Results from the FENopta trial open-label extension (P8-1.005). *Neurology* [Internet]. 2025;104(7_Supplement_1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000209016>
29. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 15 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06372145>
- Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 15 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04742400>
30. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 15 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04032158>
31. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 15 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04544449>
32. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 15 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04586010>

33. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 15 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04586023>
34. Munoz, Javier & Wang, Yucui & Jain, Preetesh & Wang, Michael (2022). Zanubrutinib in lymphoproliferative disorders: comprehensive review. Therapeutic Advances in Hematology. 1 204062072210939. 10.1177/20406207221093980.

