

Serie  
**Esclerosis Múltiple (II)**

**Acetato de Glatiramer**

**Eficacia y Seguridad del Acetato de Glatiramer  
en Pacientes con Esclerosis Múltiple**

*Wayne State University School of Medicine, Detroit, EE.UU.*

**Multiple Sclerosis Journal**  
23(6):818-829, May 2017



# Eficacia y Seguridad del Acetato de Glatiramer en Pacientes con Esclerosis Múltiple

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

## Efficacy and Safety of a Three-Times-Weekly Dosing Regimen of Glatiramer Acetate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients: 3-Year Results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration Open-Label Extension Study

de

Khan O, Rieckman P, Zivadinov R y colaboradores

integrantes de

Wayne State University School of Medicine, Detroit, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por

**Multiple Sclerosis Journal**

23(6):818-829, May 2017

**El tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple en remisión y recidiva, mediante un esquema de tres dosis semanales, resulta seguro y eficaz en términos de la progresión de las lesiones y el índice de recaídas.**

## Introducción y objetivos

La información disponible indica que el tratamiento con acetato de glatiramer resulta seguro y eficaz a largo plazo para los pacientes con esclerosis múltiple en remisión y recidiva (EMRR). De hecho, la droga es considerada una opción de primera línea para esta población, que generalmente la recibe por vía subcutánea en dosis diarias de 20 mg/ml. No obstante, esta vía de administración puede generar reacciones adversas locales, que afectan el cumplimiento del tratamiento y los desenlaces clínicos. El empleo de esquemas alternativos puede mejorar la tolerabilidad, sin afectar la eficacia.

El estudio en fase III *Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration* (GALA) incluyó pacientes con EMRR con el fin de evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con tres dosis semanales de 40 mg/ml de acetato de glatiramer (AG40) por vía subcutánea. Este esquema de dosificación fue aprobado con anterioridad para el tratamiento de los pacientes con EMRR, y su eficacia y seguridad resultaron similares frente al esquema diario de 20 mg/ml (AG20). De acuerdo con los resultados de la etapa controlada con placebo del estudio GALA, el esquema AG40 se asocia con la disminución significativa del índice anual de recaídas y de la cantidad de lesiones identificadas mediante diagnóstico por imágenes.

La fase abierta del estudio GALA tuvo lugar en pacientes que completaron la etapa controlada con placebo de un año de duración. Todos recibieron el esquema AG40. El objetivo fue conocer con mayor profundidad su utilidad para el tratamiento de los pacientes con EMRR.

## Pacientes y métodos

El estudio GALA tuvo un diseño aleatorizado, controlado con placebo, a doble ciego y de grupos paralelos y se llevó a cabo en forma conjunta en centros de atención ubicados en 17 países. Los pacientes recibieron el esquema AG40 o placebo y fueron evaluados en siete oportunidades. Los sujetos incluidos en la etapa de estudio abierto fueron los que completaron la fase controlada con placebo. Todos recibieron el esquema AG40 durante la etapa abierta de estudio, en tanto que los asignados a este esquema durante la fase a doble ciego fueron incluidos en el grupo de inicio temprano y los que recibieron placebo durante la primera etapa conformaron el grupo de inicio tardío.

Los pacientes fueron evaluados cada tres meses durante el primer año de seguimiento y cada seis meses con posterioridad, con el fin de identificar la aparición de recaídas o cambios en los signos vitales. Además, se llevaron a cabo evaluaciones neurológicas y físicas completas, análisis de laboratorio y electrocardiogramas (ECG). La exploración mediante resonancia magnética (RMN) tuvo lugar al inicio del estudio y a los 6, 12 y 36 meses de seguimiento. Tanto los eventos adversos como la necesidad de utilizar drogas en forma concomitante fueron registrados durante todo el período de estudio.

El parámetro principal de evaluación fue el índice anual de recaídas, definido de acuerdo con la relación entre la cantidad total de recaídas confirmadas y la exposición anual al fármaco. Sólo se consideraron recaídas a los síntomas neurológicos acompañados por cambios objetivos. Ante la presencia de recaídas, los pacientes fueron evaluados con un nivel mayor de periodicidad. Otros parámetros de interés incluyeron el tiempo transcurrido hasta la primera recaída, hasta la progresión o hasta la obtención de un puntaje mayor o igual a cuatro en la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), confirmada luego de seis meses de seguimiento. La exploración mediante RMN permitió evaluar las características y la cantidad de lesiones y el cambio del volumen cerebral total y de las sustancias gris y blanca.

La seguridad del tratamiento se evaluó por la aparición de eventos adversos, los cambios de los signos vitales y de los parámetros de laboratorio y electrocardiográficos y la presencia de reacciones en el sitio de aplicación del fármaco. La eficacia del tratamiento se analizó en la población por intención de tratar, en tanto que la seguridad se estableció en el grupo que recibió al menos una dosis de la droga en alguna de las etapas de estudio.

## Resultados

Un total de 1253 pacientes, que completó la etapa a doble ciego y fue incluido en la fase abierta, recibió el esquema AG40. El tratamiento se administró desde el inicio del estudio en 943 pacientes o desde el inicio de la etapa abierta en 461 sujetos. Las discontinuaciones sucedieron durante la fase abierta de estudio en el 59.6% y 56.4% de los participantes, respectivamente. Los motivos principales de interrupción del tratamiento incluyeron la falta de consentimiento, la decisión del paciente y la ausencia de eficacia de la terapia. No se ob-

servaron diferencias significativas entre los grupos al evaluar las características demográficas de los participantes.

El índice anual medio de recaídas, durante el primer año de tratamiento, fue significativamente inferior entre los pacientes que recibieron el esquema AG40 desde el inicio de la fase a doble ciego, en comparación con aquellos tratados en forma más tardía. Luego de dos y tres años de seguimiento, los grupos no difirieron entre sí al respecto. El tiempo transcurrido hasta la primera recaída fue significativamente más prolongado entre los pacientes que recibieron la droga en forma temprana, en comparación con los tratados en forma tardía.

En general, los índices de discapacidad fueron bajos, al igual que los de progresión. Los pacientes que recibieron el esquema AG40 desde el inicio de la fase a doble ciego presentaron un nivel significativamente inferior de lesiones nuevas o de agrandamiento de lesiones preexistentes, en comparación con el grupo restante, durante el primer año de tratamiento. En cambio, el recuento de lesiones no difirió en forma significativa entre ambos grupos a los tres años de seguimiento. No se observaron diferencias entre los dos grupos en términos del volumen cerebral total o el volumen de la sustancia gris o blanca al inicio del estudio.

Durante la etapa abierta de estudio se observó una tendencia a la disminución del volumen cerebral total entre los pacientes que recibieron tratamiento en forma temprana, en comparación con el otro grupo. Sin embargo, a los 36 meses de seguimiento, los pacientes que recibieron tratamiento temprano presentaron una pérdida menor de sustancia gris que aquellos tratados en forma más tardía. No se verificaron diferencias significativas entre los grupos ante la valoración del volumen de la sustancia blanca, el tálamo o la sustancia gris profunda.

El esquema AG40 fue bien tolerado y se asoció con la aparición de eventos adversos esperados de acuerdo con el perfil conocido de la droga. Los resultados de los análisis de laboratorio y de los estudios clínicos y electrocardiográficos tampoco indicaron problemas relacionados con la seguridad del tratamiento. Aproximadamente, tres cuartos de los pacientes presentaron algún evento adverso durante el tratamiento, en tanto que el 8% de los casos manifestó eventos adversos graves. Los cuadros sistémicos observados con mayor frecuencia incluyeron las cefaleas, la dorsalgia y las infecciones. La incidencia de lesiones en el sitio de aplicación de la droga fue del 39.8%. Las reacciones inmediatas observadas con mayor frecuencia, luego de la inyección, incluyeron la disnea y la vasodilatación.

## Discusión

De acuerdo con los resultados de la fase abierta de extensión del estudio GALA, el tratamiento con el esquema AG40 en pacientes con EMRR brinda beneficios sostenidos en términos de disminución del índice de recaídas. Los beneficios coin-

cidieron con lo informado en otros estudios. En general, los índices de progresión de la discapacidad fueron bajos, aunque los pacientes que iniciaron el tratamiento en forma temprana presentaron una tendencia de disminución de la progresión clínica. Los hallazgos obtenidos mediante RMN coincidieron con lo observado en el examen clínico. La disminución sostenida de la cantidad de lesiones y de las recaídas coincide con la información disponible a largo plazo obtenida en pacientes tratados con el esquema AG20. Además, no se observó un aumento de la actividad de la enfermedad ante el uso del esquema AG40.

Los grupos no difirieron en forma significativa entre sí al analizar el porcentaje de cambio del volumen cerebral total o del volumen de la sustancia gris durante la fase de estudio controlado con placebo. Estos resultados coincidieron con lo hallado por otros autores. Durante el segundo año de estudio se demostró la disminución de la progresión de la atrofia cerebral. Los pacientes que iniciaron el tratamiento en forma más temprana presentaron una disminución de la pérdida de volumen cerebral, en comparación con aquellos que iniciaron el tratamiento en forma tardía. De todos modos, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa.

El esquema AG40 fue bien tolerado y se asoció con un perfil similar de seguridad al observado ante la aplicación del esquema AG20. La seguridad del tratamiento fue constatada tanto al evaluar el cuadro clínico como los análisis de laboratorio o los estudios electrocardiográficos. La incidencia de efectos adversos locales en el sitio de aplicación de la droga fue baja, lo cual destaca la utilidad del esquema evaluado.

## Conclusión

El esquema AG40 resultó beneficioso durante los tres años de estudio. Dicho beneficio tuvo lugar en términos del índice de recaídas y de la actividad de las lesiones en la RMN. Los autores concluyen que el esquema AG40 resultó seguro y eficaz en pacientes con EMRR.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155742](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155742)