

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Tratamiento con Interferón Beta-1a

Interferón Beta-1a o Fingolimod en la Esclerosis Múltiple

Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente: Eficacia y Seguridad de Interferón Beta-1a y Dimetilfumarato

Health Economics and Outcomes Research, Kennesaw; Global Evidence & Value Development, Billerica, EE.UU.

Interferón Beta-1a y Alteración Cognitiva en Esclerosis Múltiple

Centro de Esclerosis Múltiple Sicilia, Hospital Universitario, Catania; Universidad de Nápoles Federico II, Nápoles, Italia

Fuente: Expert Review of Clinical Pharmacology 11(5):531-536, May 2018

Autores: D'Amico E, Patti F, Zappia M y colaboradores

Institución: Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

Traducción textual: El Cambio Lateral a IFN β -1a 44 μ g Puede Ser tan Eficaz como el Cambio Progresivo a Fingolimod en Personas Seleccionadas con Esclerosis Múltiple con Recaídas y Remisiones: Una Experiencia en un Escenario del Mundo Real

Título: Lateral Switch to IFN β -1a 44 mcg may be Effective as Escalation Switch to Fingolimod in Selected Persons With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: a Real-World Setting Experience



Interferón Beta-1a o Fingolimod en la Esclerosis Múltiple

En pacientes con esclerosis múltiple con recaídas y remisiones con un primer tratamiento insatisfactorio, el uso de fingolimod tuvo eficacia similar a la observada con interferón beta-1a. Esta última puede ser una opción viable en pacientes con dificultades para iniciar una terapéutica modificadora de la enfermedad de segunda línea.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa crónica que afecta a unos 2 millones de personas a nivel mundial. Las principales características de dicha entidad son la naturaleza crónica y los mecanismos inflamatorios e inmunológicos del daño tisular. El patrón temporal más frecuente es el de EM remitente-recurrente (EMRR), en el cual los ataques agudos o recaídas alternan con períodos de mejoría o, incluso, desaparición de los síntomas, o remisiones. Sin embargo, también existen variantes en las que la discapacidad avanza independientemente de las recaídas (EM progresiva secundaria) o incluso desde el comienzo de la enfermedad (EM progresiva primaria).

Las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) conforman la primera línea de tratamiento de los pacientes con EMRR desde hace más de dos décadas. Los principales ejemplos de TME son los interferones (IFN) y el acetato de glatiramer (AG). Dichos fármacos presentan niveles de eficacia comparables en pacientes con EMRR; sin embargo, los perfiles de tolerancia de este tipo de agentes son poco satisfactorios, y alrededor de un tercio de los enfermos no responden a alguna de estas terapias, por lo que el cambio de terapéutica es relativamente frecuente. Entre los pacientes que necesitan cambiar a otro fármaco, existe incertidumbre acerca de cuál es la mejor opción entre el cambio lateral (hacia otro fármaco de primera línea, como el AG y los distintos IFN) y el cambio progresivo (hacia un fármaco de segunda línea, como el fingolimod, el natalizumab y el alemtuzumab).

El objetivo del presente estudio fue dilucidar si el cambio lateral presenta ventaj

as en la progresión de la enfermedad en comparación con el cambio progresivo en pacientes con EMRR.

Materiales y métodos

El presente estudio fue un análisis retrospectivo de los datos de pacientes de un centro de tercer nivel de atención especializado en el tratamiento de la EM, localizado en Sicilia, Italia. Se identificó a los pacientes con EMRR que hubieran pasado de recibir IFN β -1a 22 μ g, IFN β -1b o AG a recibir IFN β -1a 44 μ g (cambio lateral) o fingolimod (cambio progresivo), desde 1993 hasta la realización del presente trabajo. Los criterios de inclusión fueron la edad de 18 o más años, la duración del tratamiento inicial de al menos 6 meses, la presencia de remisiones o progresión a discapacidad durante el tratamiento índice en los 12 meses previos al cambio de medicación, la presencia de un intervalo entre los tratamientos de no más de 3 meses y una duración mínima del nuevo tratamiento de 6 meses, con un seguimiento mínimo de 24 meses. Se excluyó a los pacientes que hubieran recibido cladribina, mitoxantrona, natalizumab, rituximab o ciclofosfamida previamente. La fecha en la que se realizó el cambio de medicación fue considerada como fecha índice.

Los criterios primarios de valoración fueron la proporción de pacientes que sufrieron recaídas durante el seguimiento y el tiempo hasta dicho evento. Se definió a la recaída como cualquier episodio de sintomatología neurológica no atribuible a otras causas, de 24 horas de duración como mínimo.

El criterio de valoración secundario fue la proporción de pacientes con ausencia de evidencia de enfermedad activa (AEAE) luego de 24 meses de segui-

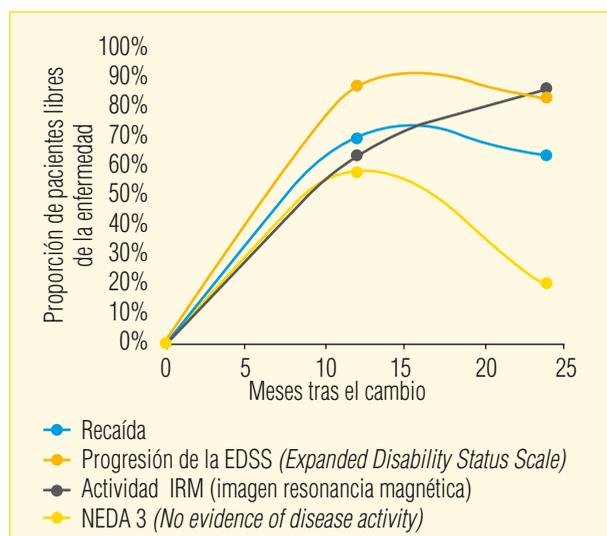


Figura 1. Sin evidencia de actividad de la enfermedad durante 24 meses en cohorte IFNβ-1a 44.

miento. La AEAE se definió como la falta de actividad clínica (ni recaídas ni progresión sostenida de la discapacidad) y radiológica (falta de nuevas lesiones visibles en T2 o con gadolinio en la resonancia magnética de cerebro y espina dorsal). La discapacidad se determinó con la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS).

En cuanto al análisis estadístico, se tuvieron en cuenta las características iniciales de ambos grupos para detectar diferencias significativas entre los pacientes de cada rama. Se utilizaron las pruebas de la *t* de Student y de *chi* al cuadrado para variables continuas y categóricas, respectivamente. Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para dilucidar el tiempo hasta la primera recaída; se aplicaron modelos de Cox con puntajes de propensión (PP) para corregir el efecto de distintas variables en los criterios de valoración.

Resultados

Se identificaron 109 individuos que pasaron de recibir IFN o AG a recibir IFNβ-1a 44 µg o fingolimod. Diecisiete pacientes fueron excluidos, 8 de ellos por haber recibido inmunosupresores en el pasado y el resto por falta de seguimiento apropiado. Finalmente, el estudio contó con 92 participantes, 43 en el grupo que recibió IFNβ-1a 44 µg (grupo A) y 49 en el grupo que recibió fingolimod (grupo B).

Las características iniciales entre los grupos fueron similares, excepto por el puntaje de la EDSS (mayor en el grupo B), la cantidad de lesiones cerebrales en T2 (mayor en el grupo B) y la mediana de seguimiento (mayor en el grupo A). La razón más frecuente para el cambio

de terapéutica fue la falta de eficacia en ambos grupos. No existieron diferencias significativas entre los grupos en la proporción de pacientes que experimentaron una recaída luego del cambio de terapéutica. Las curvas de Kaplan-Meier tampoco mostraron diferencias entre los grupos en cuanto al tiempo transcurrido hasta la siguiente recaída. Tras la aplicación del modelo de Cox con PP para corregir el efecto de las diferencias iniciales, los grupos tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas en los criterios de valoración. En cuanto al criterio de valoración secundario, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la proporción de pacientes con AEAE. Si bien existieron efectos adversos, no fue necesaria en ningún caso la suspensión del tratamiento.

Discusión

Según los resultados del presente estudio, el IFNβ-1a 44 µg tuvo una eficacia similar a la del fingolimod para la prevención de recaídas en pacientes con EMRR. Esto se condice con parte de la literatura existente, con resultados similares para estas opciones terapéuticas. Sin embargo, existen trabajos que sugieren que el fingolimod es superior a las terapéuticas de primera línea en pacientes con EMRR, e incluso que el natalizumab es superior al fingolimod. Además, otros protocolos han sugerido que el IFNβ-1a 44 µg es una opción superior a las demás en el mismo escenario.

En este contexto, la elección correcta del tratamiento de los individuos con EMRR sigue siendo un desafío para los médicos en todo el mundo. Las normativas terapéuticas actuales recomiendan el uso inicial de agentes de primera línea. Sin embargo, ante la necesidad de un cambio y el aumento en los costos de salud que esta decisión implica, el panorama es menos claro. Asimismo, debe tenerse en cuenta la latencia de acción del agente elegido para el cambio y la posible pérdida de eficacia del fármaco anterior durante este período. La principal fortaleza de este trabajo es su representación de un escenario del mundo real. Sin embargo, el estudio también se ve sujeto a las limitaciones de los análisis retrospectivos, como el sesgo por indicación, la falta de enmascaramiento, tanto en los pacientes como en los médicos, y el sesgo de recuerdo.

Conclusiones

En pacientes con EMRR con una primera TME insatisfactoria, el uso de fingolimod tuvo eficacia similar a la observada con IFNβ-1a 44 µg. Esta última alternativa puede ser una opción viable en pacientes con dificultades para iniciar una TME de segunda línea.

Fuente: Current Medical Research and Opinion 33(12):2099-2106, Dic 2017

Autores: Ernst F, Barr P, Elmor R, Wong S

Institución: Health Economics and Outcomes Research, Kennesaw; Global Evidence & Value Development, Billerica, EE.UU.

Traducción textual: Episodios de Recurrencia, Seguridad y Estrategias de Tratamiento en Pacientes con Diagnóstico de Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente bajo Terapia con Interferón beta-1a o Dimetilfumarato: Estudio Observacional de Registros Médicos

Título: Relapse Outcomes, Safety, and Treatment Patterns in Patients Diagnosed with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Initiated on Subcutaneous Interferon β -1a or Dimethyl Fumarate: A Real-World Study



Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente: Eficacia y Seguridad de Interferón Beta-1a y Dimetilfumarato

En el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente, el dimetilfumarato (DMF) e interferón beta-1a (IFN β -1a) presentan una eficacia equivalente respecto del control de la recurrencia de la enfermedad y, se encuentran asociados a una probabilidad de interrupción del uso del fármaco similar.

Introducción

Las estrategias terapéuticas utilizadas luego del diagnóstico de la forma remitente-recurrente de la esclerosis múltiple (EMRR), que se manifiesta en el inicio de la enfermedad en el 85% al 90% de los pacientes, consisten en la inyección subcutánea (SC) de interferón (IFN) β -1b o acetato de glatiramer o, la administración oral de dimetilfumarato (DMF). En particular, dicho fármaco suele ser prescripto con mayor frecuencia que la teriflunomida y su acción terapéutica es equivalente al IFN β -1b, es decir, a diferencia del fingolimod, no se utiliza en el tratamiento de cuadros de EMRR de progresión rápida. Cabe destacar que las terapias modificadoras de la enfermedad (TME, por su sigla en inglés) no presentan uniformidad respecto de la eficacia en el control de los rasgos clínicos neurológicos, algunos de los cuales pueden ser contrarrestados (remisión) a pesar de su recurrencia previa. En este sentido, la ausencia de un cumplimiento adecuado compromete el control de los síntomas y las causas en la interrupción del tratamiento son diversas: incidencia de efectos secundarios (en terapias orales), resistencia al esquema de inyecciones y presencia de reacciones cutáneas en el sitio de aplicación, accesibilidad y costo del fármaco, y la obtención de resultados insuficientes respecto del control de la sintomatología (ambos tipos de TME). Es importante mencionar que las evaluaciones efectuadas en casos clínicos de una población extensa de individuos permitirán arribar a conclusiones con-

sistentes respecto de la relevancia de las diferentes TME, en el tratamiento de la EMRR.

El objetivo del presente trabajo fue caracterizar la adherencia al tratamiento con DMF o IFN β -1a y su respectiva eficacia (casos de recurrencia) y seguridad, en pacientes con EMRR.

Métodos

La población bajo estudio estuvo conformada por individuos que presentaban EMRR, de edad \geq 18 años, que no habían recibido tratamiento previo o lo habían recibido y lo cambiaban a IFN β -1a o DMF (n = 450). Cabe destacar que, en todos los casos, se debía contar con el registro de la evolución del paciente durante un período mínimo de 1 año previo al inicio del tratamiento, en el cual se identificó la EM, y los 2 años posteriores al comienzo de la terapia con IFN β -1a (n = 143) o DMF (n = 307), administrados por vía SC u oral, respectivamente. En dicha población, se evaluó la gravedad de la sintomatología mediante la consideración de los puntajes obtenidos en la aplicación de los siguientes instrumentos de medición: MSNQ (MS Neuropsychological Screening Questionnaire), MSSS (Multiple Sclerosis Severity Scale), MSFC (Multiple Sclerosis Function Composite), EDSS (Expanded Disability Status Scale), SDMT (Symbol Digit Modalities Test) y MSSeverity Rank Calculator. Asimismo, se estableció la duración del cuadro clínico, la incidencia conjunta de otras enfermedades por medio del índice de comorbilidad de Charlson, y el perfil de seguridad de

Tabla 1. Efectos adversos registrados.

Efecto adverso	/ IFN β -1a (inyección SC) N = 143	DMF N = 307
Vómitos/ Diarrea	0 (0)	4 (1.3)
Dolor Abdominal/ Nauseas	1 (0.6)	1 (0.3)
Infección por <i>Clostridium difficile</i>	0 (0)	1 (0.3)
Depresión	3 (2.0)	0 (0)
Linfocitosis	0 (0)	1 (0.3)
Niveles elevados de APE	0 (0)	1 (0.3)
Fiebre	1 (0.6)	0 (0)
Sofocos	0 (0)	4 (1.3)
Efectos secundarios GI	1 (0.6)	11 (3.6)
Pérdida de cabello	0 (0)	1 (0.3)
Leucopenia	0 (0)	1 (0.3)
Espasmos musculares	1 (0.6)	0 (0)
Sarpullido	1 (0.6)	0 (0)
Síntomas seudogripales	3 (2.0)	0 (0)
Intolerancia al fármaco	0 (0)	2 (0.7)
Cefalea grave	1 (0.6)	0 (0)
Lesiones cutáneas	0 (0)	1 (0.3)
Dolor estomacal	0 (0)	1 (0.3)
Urticaria	1 (0.6)	0 (0)

Las cifras en () expresan porcentajes.

DMF, dimetilfumarato; GI, gastrointestinales; IFN, interferón; APE, antígeno prostático específico; SC, subcutánea.

los fármacos utilizados. Es importante mencionar que en los pacientes que interrumpieron los tratamientos dispensados en el intervalo de 30 días de su comienzo (extensión en la que se puede ver afectada la eficacia de la terapia), se distinguieron 3 grupos: aquellos que en dicho período, reanudaron la utilización del fármaco, recurrieron al uso de la estrategia terapéutica alternativa o, que luego de la interrupción, no se adhirieron a ninguno de los esquemas evaluados. En este sentido, se estableció la presencia de elementos indicadores de una mayor probabilidad de interrupción del tratamiento y de recurrencia de los síntomas.

En el análisis estadístico se utilizaron las pruebas *t* de student y de *chi* cuadrado, el método de Kaplan-Meier y los modelos de Poison y de regresión de Cox (intervalo de confianza [IC] del 95%). Un valor de $p < 0.05$ fue considerado de significancia estadística.

Resultados

De acuerdo con los datos registrados, no se observó diferencia significativa entre la eficacia del DMF y el IFN β -1a, respecto de los episodios de recurrencia de la sintomatología (promedio de casos: 1.2 y 1.4, respectivamente). En particular, la ausencia de dicha significancia se corroboró para el uso de DMF e IFN β -1a, al estimar las tasas de recurrencia anualizada, en los grupos de pacientes que reemplazaron una

estrategia terapéutica por la alternativa (en forma respectiva, 0.26 [n = 184] y 0.39 [n = 41], $p = 0.1290$) o que no presentaban un tratamiento previo a la utilización del fármaco evaluado (0.22 [n = 123] y 0.27 [n = 102], respectivamente, $p = 0.5224$).

No obstante, se estableció una diferencia significativa entre la propensión a presentar efectos adversos exhibida por pacientes bajo tratamiento con DMF o IFN β -1a, que interrumpieron la terapia en el período posterior a los 90 días de su inicio: la propensión observada en el grupo de DMF superó 2.3 veces, aquella registrada en individuos que utilizaban IFN β -1a (*hazard ratio* [HR] = 2.311 [1.35- 3.958], $p = 0.0023$). En particular, se comprobó que sólo, en aquellos pacientes que no habían recibido un tratamiento previo a la terapia con DMF o IFN β -1a, se presentaba dicha diferencia significativa (HR = 2.224 [1.004- 4.925], $p = 0.0488$). Cabe destacar que en los individuos que interrumpieron el tratamiento durante los dos años subsiguientes al inicio de la terapia (n = 112 [n = 54 y n = 58, personas que utilizaron, en forma respectiva, DMF y IFN β -1a), los efectos adversos derivados del uso de DMF aumentaron la probabilidad de interrupción del tratamiento, respecto de aquellos registrados en el grupo que recibió IFN β -1a ($p = 0.0011$). En este sentido, la utilización de DMF provocó una mayor incidencia de efectos adversos sistémicos moderados o graves,

respecto del IFN β -1a (el 46.3% y 20.7% de los efectos registrados, respectivamente, $p = 0.005$). Asimismo, se observó una diferencia sustancial en el tipo de efecto adverso derivado del fármaco usado: DMF provocó sofocos (1.3%), afectación de la función gastrointestinal (3.6%) y diarrea/ vómitos (1.3%), e IFN β -1a, sintomatología seudogripal y depresión (incidencia del 2% para ambas condiciones). Por otra parte, luego de controlar otras variables que afectaban los resultados (edad, género, utilización previa o cambio de medicación e índice de comorbilidad de Charlson), se determinó que durante el intervalo posterior a los 90 días del inicio de la terapia (período de evaluación de 2 años), la ausencia de tratamiento previo se correlacionó con un aumento de la probabilidad de interrupción del uso del fármaco, de 1.6 veces, respecto de la utilización precedente de DMF o IFN β -1a y su reemplazo, por el fármaco alternativo evaluado (HR = 1.611 [1.196- 2.169], $p = 0.0017$) ($n = 184$ y $n = 41$ individuos que cambiaron su tratamiento por la utilización de DMF o IFN β -1a, respectivamente). En este sentido, el 8.1% y 11.9% del total de pacientes evaluados que recibieron, en forma respectiva, DMF e IFN β -1a, interrumpieron el uso de los fármacos en dicho período; en particular, en aquellos individuos sin adherencia previa a las terapias evaluadas, la utilización de DMF estuvo asociada con una mayor probabilidad de interrupción del tratamiento (2.4 veces superior), respecto de la administración de IFN β -1a (HR = 2.439 [1.007- 5.917], $p = 0.0483$).

Por otra parte, en este período, el reemplazo alternativo de los fármacos en el tratamiento (de IFN β -1a por DMF [el 48.7% de 39] o, de DMF por IFN β -1a [el 12% de 25]/ natalizumab o acetato de glatiramer [el 28%

de 25]), no determinó una diferencia significativa entre grupos, respecto de la probabilidad de suspensión del tratamiento.

Cabe destacar que la proporción de pacientes que reanudaron el tratamiento de DMF o IFN β -1a fue equivalente (en forma respectiva: 1.3% y 1.4%).

Con respecto a las características demográficas, el 70% de los pacientes evaluados fueron mujeres y aquellos bajo tratamiento con DMF presentaron mayor edad respecto del grupo que utilizó IFN β -1a (diferencia de edad promedio de 4 años).

Discusión

De acuerdo con los registros médicos evaluados, el uso de DMF o IFN β -1a, no condicionó la continuidad del tratamiento en pacientes con EMRR. No obstante, la ausencia de utilización previa de estos fármacos se encontró asociada con un aumento en la probabilidad de interrupción de la terapia, luego de transcurrir 90 días de su inicio, en aquellos pacientes que recibieron DMF, respecto de aquellos a los que se les administró IFN β -1a, incremento que se debió principalmente a la incidencia de efectos adversos. Por otra parte, se determinó una eficacia equivalente de la terapia con DMF e IFN β -1a, respecto del control de los episodios de recurrencia de la enfermedad.

Conclusión

En el tratamiento de la EMRR, el IFN β -1a, administrado por vía SC, exhibe una eficacia similar a la terapia oral con DMF, respecto de los episodios de recurrencia de la enfermedad. Si bien la probabilidad de interrupción del uso de estos fármacos es equivalente, la utilización de IFN β -1a, se encuentra asociada con una menor incidencia de efectos adversos.

Fuente: Plos One 8(8), Ago 2013

Autores: Patti F, Brescia Morra V, Picconi O y colaboradores

Institución: Centro de Esclerosis Múltiple Sicilia, Hospital Universitario, Catania; Universidad de Nápoles Federico II, Nápoles, Italia

Traducción textual: La Administración Subcutánea de Interferón beta-1a Podría Proteger Contra la Alteración Cognitiva en Pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente: Seguimiento de 5 Años del Estudio COGIMUS

Título: Subcutaneous Interferon β -1a May Protect against Cognitive Impairment in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 5-Year Follow-up of the COGIMUS Study



Interferón Beta-1a y Alteración Cognitiva en Esclerosis Múltiple

Los fármacos modificadores de la enfermedad son una herramienta esencial para el tratamiento eficaz de la esclerosis múltiple. En años recientes se ha expandido el estudio sobre el efecto que dicho grupo de fármacos tiene sobre aspectos menos estudiados de la enfermedad, como la alteración cognitiva.

Introducción

La alteración cognitiva es un rasgo importante de la esclerosis múltiple (EM) en cualquiera de sus formas clínicas que afecta, según se ha publicado, hasta al 65% de los pacientes. Puede observarse desde las fases tempranas de la enfermedad, en muchos casos representa la primera manifestación del trastorno y disminuye la calidad de vida del paciente.

A pesar de su alta prevalencia, el compromiso cognitivo rara vez se tiene en cuenta para las evaluaciones clínicas habituales de la EM, ya que muchas pruebas cognitivas requieren entrenamiento especial, deben ser administradas por personal certificado y su aplicación insueme tiempo. El tratamiento de esta complicación, basado en terapias sintomáticas, busca proteger la función cognitiva remanente.

Los hallazgos recientes indican que los fármacos modificadores de la enfermedad (FME) podrían evitar o retardar el deterioro cognitivo en la EM, aunque es necesario profundizar sobre el tema. El estudio *COGIMUS* (*COGNitive Impairment in MULTiple Sclerosis*), llevado a cabo en Italia, evaluó el deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) levemente discapacitados que recibieron interferón (IFN) β -1a, en dosis de 22 μ g o de 44 μ g por vía subcutánea (sc) 3 veces por semana. La alteración cognitiva se evaluó mediante el uso de la batería neuropsicológica breve de Rao (BBR) y la prueba de Stroop de colores y palabras. Después de 3 años de seguimiento, se informó que el riesgo de alteración cognitiva se redujo un 32% con la dosis

de 44 μ g de la citoquina. El objetivo del presente estudio fue estudiar la evolución clínica y cognitiva de los pacientes durante una extensión de 2 años del ensayo original, con un tiempo total de seguimiento de 5 años.

Materiales y métodos

El estudio *COGIMUS* original fue un estudio de cohortes prospectivo de 3 años, multicéntrico, observacional, realizado en Italia. Al culminar el estudio principal, los pacientes fueron invitados a participar en una extensión de 2 años.

Los sujetos tuvieron edades comprendidas entre 18 y 50 años, tenían diagnóstico de EMRR (según los criterios de McDonald), puntaje menor o igual a 4 en la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), y no habían recibido tratamiento previo con FME. Se continuó el tratamiento que los participantes habían estado recibiendo en el momento de concluir el estudio principal, de modo que se mantuvieron los dos grupos de tratamiento con IFN β -1a sc: dosis baja (22 μ g) y dosis alta (44 μ g). Se emplearon corticosteroides para tratar las recaídas; los síntomas parecidos a la gripe fueron tratados con antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol. No se utilizaron FME distintos del fármaco en estudio.

El criterio principal de valoración fue determinar el efecto de dos dosis de IFN β -1a sc sobre la cognición en un período de 5 años; el principal acontecimiento clínico evaluado fue la proporción de pacientes con compromiso cognitivo al final del seguimiento. El objetivo secundario fue identificar los factores predictivos de la presencia de alteración cognitiva después de 5 años. Además, se registraron la interrupción

del tratamiento y las razones para ésta, así como los efectos adversos (EA) durante la fase de extensión. Se hizo un seguimiento clínico regular a los pacientes que suspendieron el tratamiento y fueron incluidos en el análisis si se mantuvo el registro de sus evaluaciones cognitivas en todos los momentos de valoración.

Para evaluar el estado de la enfermedad en los pacientes, en los años 4 y 5 de seguimiento se aplicó la EDSS, se registraron las recaídas y se llevaron a cabo estudios de resonancia magnética. En cuanto a la evaluación neuropsicológica, los pacientes fueron visitados al inicio y luego cada 12 meses en el estudio principal, con dos evaluaciones adicionales en la fase de extensión; se utilizaron versiones alternativas de la BBR en los años 1, 3 y 5 (versión A) y en los años 2 y 4 (versión B), así como la prueba de Stroop. A partir de una metodología previa, la alteración cognitiva fue definida como una desviación estándar (DE) por debajo del promedio de valores normales en Italia para cada prueba cognitiva.

Finalmente, para el análisis estadístico se incluyeron los datos de los pacientes con 5 años de seguimiento; se estableció 0.05 como nivel de significación estadística.

Resultados

Un total de 201 pacientes completaron el estudio de 5 años (108 pacientes en el grupo de IFN β -1a sc de 44 μ g y 93 pacientes en el grupo de 22 μ g). No se encontraron diferencias significativas en las características clínicas o demográficas, el desempeño neuropsicológico o la distribución de cada grupo de tratamiento entre los pacientes que completaron el seguimiento de 5 años y los que sólo participaron en el estudio original. No hubo diferencias globales en el porcentaje de pacientes con alteración cognitiva o sin ella al final del estudio original que continuaron en la extensión de 2 años. Entre los años 3 y 5 de seguimiento, 64 pacientes

suspendieron el tratamiento, con una tasa similar en ambos grupos de dosificación; las principales razones fueron: EA (7.8%), pérdida del seguimiento (43.8%), falta de eficacia (17.2%), embarazo o intención de embarazo (15.6%) y otras (15.6%).

La proporción global de pacientes con alteración cognitiva no aumentó significativamente durante los 5 años de seguimiento (18.0% al inicio frente a 22.6% al año 5). No hubo incrementos significativos en la proporción de pacientes con alteración cognitiva en cada grupo de tratamiento (15.6% al inicio y 16.7% al año 5 en el grupo de 44 μ g; 20.5% al inicio y 21.7% al año 5 en el grupo de 22 μ g). La dosis de IFN β -1a sc de 44 μ g estuvo relacionada con menor riesgo de aparición de alteración cognitiva durante los 5 años del estudio, frente a la dosis de 22 μ g (*hazard ratio* 0.68, intervalo de confianza del 95%: 0.48 a 0.97). Al año 5, el porcentaje de hombres con alteración cognitiva fue significativamente mayor que el de mujeres (26.5 frente a 14.4; $p = 0.0459$).

En cuanto a la evolución clínica, tanto la tasa de recaída como los puntajes en la EDSS permanecieron estables entre los años 3 y 5; la proporción de pacientes sin progresión en la discapacidad fue de 84% al año 3 y de 71% al año 5. En el 82% de los pacientes sin progresión en la discapacidad al inicio del estudio de extensión no se evidenció modificación al final del seguimiento. El porcentaje de ausencia de progresión de la enfermedad fue similar en los pacientes con alteración cognitiva o sin ella al año 5 (33% y 27% respectivamente). No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a la evolución clínica.

Respecto de la seguridad con el uso de IFN β -1a, los EA más frecuentes fueron reacciones en el sitio de inyección (30% de los pacientes), síntomas parecidos a la gripe (15%) y depresión (2%); en general, 50% de los EA se consideraron de intensidad leve.

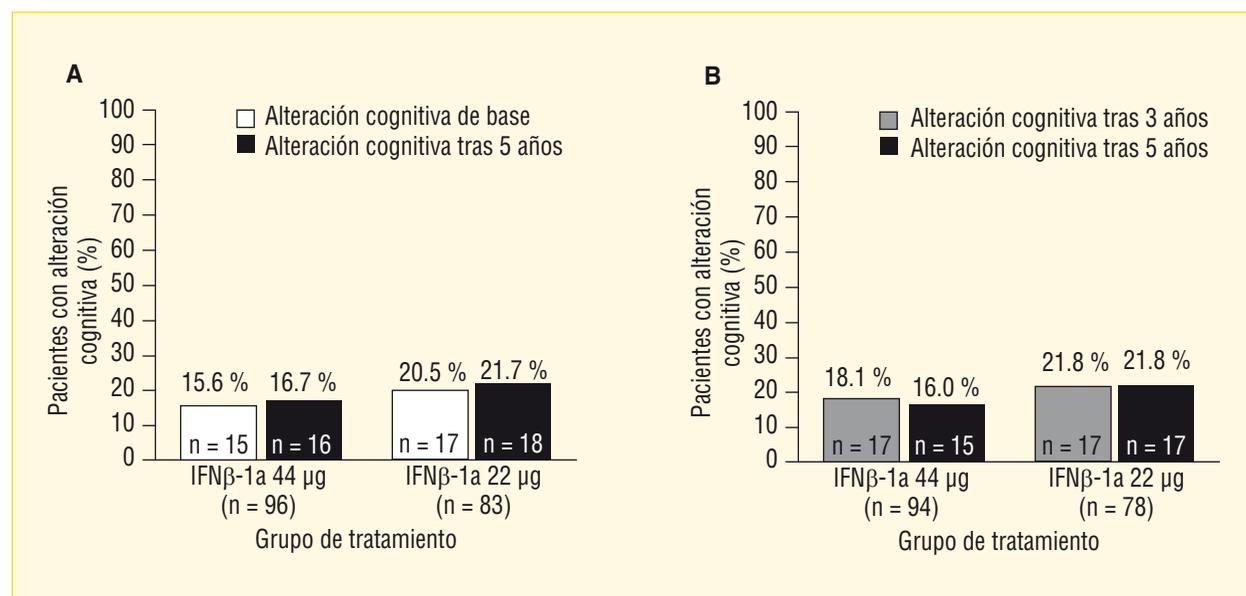


Figura 1. A, alteración cognitiva de base y tras cinco años; B, alteración cognitiva a los 3 y los cinco años. Alteración cognitiva definida como desempeño dificultoso en ≥ 3 tests cognitivos.

Discusión

Los autores plantearon que el IFN β -1a sc podría estabilizar la función cognitiva en los pacientes con EMRR levemente discapacitados. Los estudios citados por los investigadores sugieren que el mecanismo protector de la citoquina podría involucrar la reducción del daño neuronal, la disminución de la atrofia cortical y la estimulación de la reparación celular.

La discrepancia entre hombres y mujeres en cuanto a la proporción de pacientes con deterioro cognitivo al final del seguimiento podría explicarse, según los estudios previos, por diferencias en la predisposición genética, la modulación de la respuesta inflamatoria por las hormonas sexuales, y los mecanismos de lesión y reparación tisular. Otros informes describieron la disminución de las tasas de recaída durante el embarazo y el incremento en el posparto. No obstante, no todos los estudios con IFN señalaron diferencias relacionadas con el sexo y existe la posibilidad de que la aparente menor respuesta de los hombres al tratamiento se deba sólo al pronóstico inherentemente peor de la enfermedad en la población masculina.

Según los hallazgos del presente estudio, la alteración cognitiva puede observarse en cualquier punto de la evolución de la enfermedad, incluso, en los pacientes sin manifestaciones cognitivas previas. Los autores hicieron hincapié en la importancia de la identificación temprana de la alteración cognitiva, para adecuar el tratamiento y evitar un mayor deterioro. El tratamiento temprano con el IFN β -1a podría no sólo proteger

a los pacientes con síntomas cognitivos ya presentes, sino también prevenir su aparición en aquellos sin manifestaciones cognitivas.

Algunas limitaciones señaladas por los autores podrían afectar las conclusiones que puedan extraerse del estudio, principalmente la falta de un grupo de control no tratado, el menor número de participantes en la fase de extensión en comparación con la fase original, el posible sesgo de selección a favor de los sujetos que mostraron una respuesta favorable al tratamiento y el hecho de que los datos de la BBR fueron tomados de los años 1, 3 y 5 (quedando por fuera los correspondientes a los años 2 y 4, que no se incluyeron debido al uso de versiones alternativas de la prueba). Por último, sugieren que algunas variables no incluidas en el diseño metodológico pudieron haber explicado las diferencias entre los sexos en la respuesta al tratamiento con el IFN.

Conclusión

Los autores consideran que los hallazgos de su estudio contribuyen a la evidencia del efecto cognitivo beneficioso, dependiente de la dosis, del IFN β -1a sc en los pacientes con EMRR levemente discapacitados y resaltan que esos beneficios persisten hasta al menos 5 años después del inicio del tratamiento, posiblemente de manera más importante en las mujeres que en los hombres. Además, se logró un buen control de la enfermedad con la citoquina y su uso fue en general bien tolerado.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siicsalud.com



Investigación+Documentación S.A.
Arias 2624 (C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de **Esclerosis Múltiple 3. Tratamiento con Interferón Beta-1a** fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases*. Los artículos fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.