

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1

Tratamiento con Cladribina

La Cladribina Mejora la Calidad de Vida de los Pacientes con Esclerosis Múltiple

Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Londres, Reino Unido

Efectos a Largo Plazo de la Cladribina Oral en Esclerosis Múltiple

Università-Vita Salute San Raffaele, Milán, Italia; State University of New Jersey, Newark, EE.UU.; Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Londres, Reino Unido

Cladribina en Esclerosis Múltiple Recurrente

Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España

MERCK

Fuente: Multiple Sclerosis 24(11):1461-1468, Oct 2018
Autores: Afolabi D, Albor C, Schmierer K y colaboradores
Institución: Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Londres, Reino Unido
Traducción textual: Impacto Positivo de la Cladribina sobre la Calidad de Vida en Pacientes con Esclerosis Múltiple con Recaídas
Título: Positive Impact of Cladribine on Quality of Life in People with Relapsing Multiple Sclerosis



La Cladribina Mejora la Calidad de Vida de los Pacientes con Esclerosis Múltiple

El análisis de los datos del estudio CLARITY indica que el tratamiento con cladribina en pacientes con esclerosis múltiple con remisiones y recaídas produjo mejoría significativa en la calidad de vida.

Introducción y objetivos

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa y desmielinizante, que produce una discapacidad progresiva, con pérdida significativa de la calidad de vida. Los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) pueden detener el incremento de la discapacidad o enlentecerlo.

La cladribina es un análogo de la desoxiadenosina, que es fosforilada a trifosfato de 2-clorodesoxiadenosina, un compuesto selectivamente citotóxico para los linfocitos humanos. La cladribina es activa como un fármaco inyectable o como un profármaco por vía oral. La efectividad de la cladribina oral ha sido especialmente analizada en el estudio CLARITY (*CLAdRibine tablets Treating multiple sclerosis orally*), un estudio clínico de fase III que demostró que la cladribina inhibía la aparición de nuevas lesiones en la RMN, las recaídas de la enfermedad y la progresión de la discapacidad. La eficacia del fármaco fue demostrada especialmente en los pacientes con EM recurrente remitente (EMRR), así como en pacientes con formas preclínicas de la enfermedad, aunque los expertos creen que la efectividad es extensiva a otras formas de EM.

El desarrollo comercial del fármaco fue suspendido debido a la preocupación de las agencias regulatorias sobre algunos potenciales eventos adversos del tratamiento, como el riesgo de aparición de neoplasias. Esta posición fue posteriormente revisada por la EMA (European Medicines Agency), que otorgó la licencia para la comercialización de la cladribina en 2017.

En el presente estudio, los investigadores analizan los datos del estudio CLARITY referidos a la calidad de vida relaciona-

da con la salud (HRQoL), un marcador particularmente sensible a la presencia de fatiga, de deterioro cognitivo, de perturbaciones emocionales, de aislamiento social y de efectos adversos de los TME.

Pacientes y métodos

Los datos del estudio CLARITY fueron utilizados después de una autorización de la agencia EMA, obtenida en 2013. En el estudio CLARITY, 1326 pacientes con EMRR fueron asignados aleatoriamente (relación 1:1:1) para recibir cladribina 3.5 mg/kg (n = 433; n = 398 completaron), cladribina 5.25 mg/kg (n = 456; n = 406 completaron) o placebo (n = 437; n = 380 completaron). La cladribina se administró en forma oral (tabletas) en la semanas 0 y 5 (primer año) y en las semanas 48 y 52 (segundo año), y el estudio se extendió durante 96 semanas.

La eficacia clínica fue similar para las 2 dosis de cladribina. Los puntajes de HRQoL fueron tomados en las semanas 0, 24, 48, 72 y 96. Se utilizaron los cuestionarios EQ-5D-3L (*EuroQol 5-Dimension 3-Level*) y MSQOL-54 (*Multiple Sclerosis Quality of Life-54*). El EQ-5D-3L es un cuestionario autoadministrado que evalúa movilidad, autocuidado, actividades usuales, dolor y ansiedad, mediante 3 respuestas posibles (sin problemas, problemas moderados, problemas graves), que luego son convertidas a una escala numérica (dígitos más altos indican mejor HRQoL). El MSQOL-54 es un cuestionario que evalúa 12 dominios: función física, limitaciones físicas, limitaciones emocionales, dolor, bienestar emocional, energía, percepción de la salud, funcionamiento social, funciones cognitivas, preocupación por la salud, funcionamiento sexual y QoL global. El

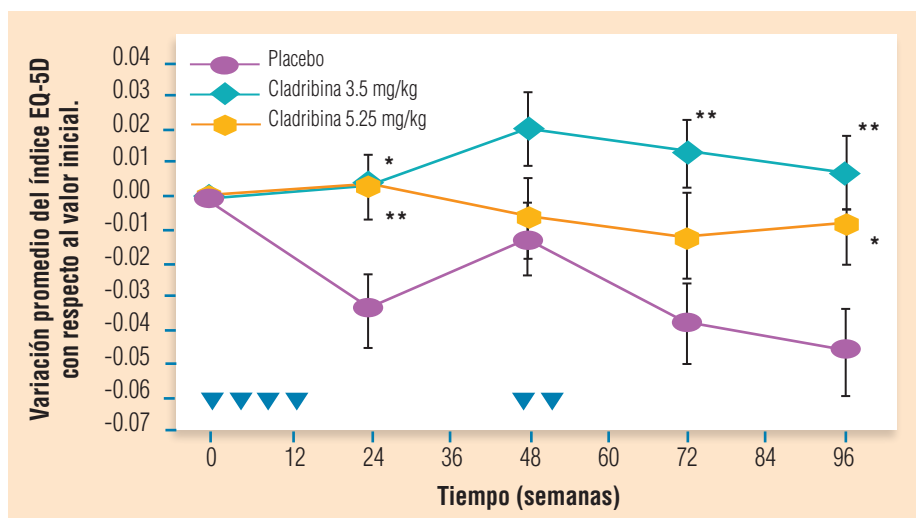


Figura 1. Impacto de la cladribina sobre el cuestionario EQ-5D.

Pacientes con EMRR fueron tratados con placebo (círculos; $n = 281$ a 310) o con cladribina 3.5 mg/kg (rombos; $n = 306$ a 319) en las semanas 0, 5, 48 y 52, o con cladribina 5.25 mg/kg (hexágonos; $n = 320$ a 329) mediante dosis adicionales en las semanas 9 y 13. Los resultados representan la media \pm error estándar de la media (ES).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ en comparación con el placebo.

Los triángulos invertidos indican los puntos temporales de administración del fármaco.

puntaje del cuestionario MSQOL-54 abarca entre 0 y 100 (100 representa la mejor QoL).

La relación entre el puntaje QoL basal y el puntaje EDSS se analizó con la prueba de Spearman de correlación ordinal. Los puntajes QoL en los distintos puntos temporales fueron analizados por ANCOVA (análisis de covarianza) unilateral, ajustado por puntaje inicial, por edad, por institución, por etnia y por sexo. El impacto de las recaídas sobre la QoL también fue analizado por ANCOVA. Los resultados se expresan como odds ratio (OR).

Resultados

El análisis del grupo de pacientes que respondió a las encuestas no mostró desequilibrios con las características demográficas del total de pacientes del estudio CLARITY. Al inicio del estudio, los pacientes con puntajes EDSS más altos tuvieron puntajes EQ-5D más bajos ($p < 0.001$). Los pacientes que recibieron el placebo experimentaron empeoramiento de la QoL promedio durante el transcurso del estudio. En la semana 96, los pacientes tratados con ambas dosis de cladribina tuvieron puntajes EQ-5D significativamente mayores que los pacientes que recibieron el placebo ($p = 0.001$ y $p = 0.022$ para la dosis baja y para la dosis alta, respectivamente). El modelo de regresión logística mostró que los pacientes con dosis baja de cladribina tuvieron una probabilidad estadísticamente significativa de alcanzar un MCID, frente al grupo placebo (OR = 1.26, $p = 0.019$). Esta probabilidad no fue significativa en los pacientes que recibieron dosis altas de cladribina (OR = 1.06, $p = \text{NS}$).

La presencia de recaídas durante el estudio se correlacionó con peores puntajes EQ-5D, lo que sugiere que

las recaídas tienen un efecto nocivo sobre la QoL. En el subgrupo con dosis alta de cladribina, la ocurrencia de recaídas redujo la mejoría observada a valores no significativos ($p = 0.161$). El efecto para la dosis baja de cladribina continuó siendo significativo en los pacientes con recaídas ($p = 0.016$).

El número de pacientes que respondieron al cuestionario MSQOL-54 fue bajo. No se detectaron mejorías significativas de este puntaje entre el inicio del estudio y su finalización, para ninguna de las 2 dosis de cladribina.

Discusión y conclusiones

La cladribina oral, en las 2 dosis utilizadas en el estudio CLARITY (3.5 mg/kg y 5.25 mg/kg), mejoró significativamente la QoL de los pacientes, con la utilización de una herramienta de medición (el puntaje EQ-5D) ampliamente aceptada. Los beneficios fueron significativos en el dominio del autocuidado, también se observó influencia sobre el dominio movilidad y sobre el dominio ansiedad. Los resultados confirmaron también que la ocurrencia de recaídas tiene un impacto negativo significativo sobre la QoL.

Los resultados de la regresión lineal sugieren que el efecto beneficioso de la dosis alta de cladribina se relaciona con la disminución del número de recaídas, mientras que con la dosis baja la cladribina mejora la QoL por mecanismos independientes de la reducción de recaídas. La magnitud de la mejoría de la QoL se reflejó en la MCID, lo que indica que esta mejoría fue perceptible para el paciente individual. No se detectaron diferencias en la QoL con el puntaje MSQOL-54, pero los autores lo atribuyen al bajo número de respondedores de este cuestionario.

Los beneficios sobre la QoL han sido difíciles de estimar en los TME para la EM, principalmente por la escasez de estudios comparativos enmascarados. Se han reportado mejorías de la QoL con TME, incluidos dimetilfumurato, natalizumab y alemtuzumab.

En conclusión, el análisis de los datos del estudio CLARITY indica que el tratamiento con ambas dosis de cladribina en pacientes con EMRR produjo mejoría significativa en la QoL de los pacientes.

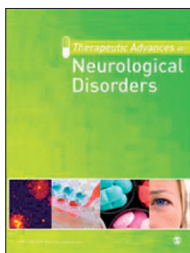
Fuente: Therapeutic Advances in Neurological Disorders 11(-): 1-11, Ene 2018

Autores: Comi G, Cook S, Giovannoni G y colaboradores

Institución: Università-Vita Salute San Raffaele, Milán, Italia; State University of New Jersey, Newark, EE.UU.; Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Londres, Reino Unido

Traducción textual: Efectos a Largo Plazo de la Cladribina Oral sobre las Variables de Resonancia Magnética Nuclear en Pacientes con Esclerosis Múltiple con Remisiones y Recaídas: La Fase de Prolongación del Estudio CLARITY

Título: Long-Term Effects of Cladribine Tablets on MRI Activity Outcomes in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: The CLARITY Extension Study



Efectos a Largo Plazo de la Cladribina Oral en Esclerosis Múltiple

Los resultados de la fase de prolongación del estudio CLARITY sugieren que el tratamiento con cladribina oral en pacientes con esclerosis múltiple tiene un efecto duradero, con menor número de lesiones en la RMN.

Introducción y objetivos

El estudio CLARITY (CLAdRibine tablets Treating multiple sclerosis orally) ha concitado recientemente el interés de los investigadores sobre el potencial de la cladribina, un profármaco sintético, análogo de la adenosina, para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). En este estudio, pacientes con esclerosis múltiple con remisiones y recaídas (EMRR) fueron asignados aleatoriamente para recibir cladribina oral (3.5 mg/kg o 5.25 mg/kg) o un placebo durante 2 años. Ambas dosis del fármaco produjeron mejorías clínicas significativas en la tasa de recaídas, en la progresión de la discapacidad y en las variables de RMN, en comparación con el placebo.

En lo que respecta a las variables de RMN, el estudio CLARITY halló que los pacientes tratados con cladribina (ambas dosis) tuvieron menos lesiones T1 con refuerzo de gadolinio (Gd+), menos lesiones activas T2 y menos lesiones combinadas únicas que los pacientes del grupo placebo; y que la proporción de pacientes en el grupo cladribina que permanecieron libres de lesiones fue significativamente mayor que en el grupo placebo, independientemente del número de recaídas en los 12 meses previos al estudio.

Al finalizar el estudio CLARITY, los pacientes tuvieron la opción de incorporarse a la fase de extensión (CLARITY EXT), para investigar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de 2 años adicionales de tratamiento. En el presente estudio, los autores analizan las variables de RMN halladas en el estudio CLARITY EXT.

Pacientes y métodos

El protocolo del estudio CLARITY EXT se estableció para los pacientes que hu-

bieran completado el estudio CLARITY original. El protocolo fue aprobado por los comités de ética de las instituciones participantes y los pacientes firmaron un consentimiento informado. Luego de completar el tratamiento asignado en el estudio CLARITY, a los pacientes se les ofreció la opción de ingresar en un estudio de prolongación de 96 semanas, con continuación del enmascaramiento. Los pacientes tratados con placebo en el estudio CLARITY fueron asignados para recibir cladribina 3.5 mg/kg, mientras que los pacientes con tratamiento activo en el estudio CLARITY fueron reasignados aleatoriamente para recibir cladribina 3.5 mg/kg o un placebo. Quedaron así conformados para el estudio CLARITY EXT 5 grupos: (1) Grupo CP 3.5 (cladribina 3.5 mg/kg en CLARITY/placebo en CLARITY EXT); (2) Grupo CP 5.25 (cladribina 5.25 mg/kg en CLARITY/placebo en CLARITY EXT); (3) Grupo CC 7.0 (cladribina 3.5 mg/kg en CLARITY/cladribina 3.5 mg/kg en CLARITY EXT); (4) Grupo CC 8.75 (cladribina 5.25 mg/kg en CLARITY/cladribina 3.5 mg/kg en CLARITY EXT); (5) Grupo PC 3.5 (placebo en CLARITY/cladribina 3.5 mg/kg en CLARITY EXT).

Dado que el estudio CLARITY EXT no había sido preespecificado, se produjo un período transicional de ausencia de tratamiento entre la finalización de un estudio y el comienzo del otro. Los pacientes que durante el período de transición habían comenzado un tratamiento modificador de la enfermedad (TME), como interferón beta o glatiramer, suspendieron este tratamiento al menos 3 meses antes de iniciar el protocolo CLARITY EXT. El número de estos pacientes fue de 6.

Tabla 1. Número promedio de lesiones T1 Gd+ y de lesiones T2 por paciente y por RMN. Proporción de pacientes sin lesiones T1 Gd+ ni T2 al final del estudio CLARITY EXT.

Característica	Grupo CP 3.5 (n = 98)	Grupo CP 5.25 (n = 92)	Grupo CC 7.0 (n = 186)	Grupo CC 8.75 (n = 186)	Grupo PC 3.5 (n = 244)
n (datos faltantes)	95 (3)	90 (2)	178 (8)	180 (6)	236 (8)
Nº de lesiones T1 Gd+/pac/RMN media (DS)	0.28 (0.87)	0.29 (1.14)	0.03 (0.08)	0.17 (1.04)	0.07 (0.38)
Pacientes sin lesiones T1 Gd+ n (%)	65 (73.0)	65 (80.2)	144 (88.9)	152 (89.9)	188 (85.1)
Nº de lesiones T2 activas/pac/RMN media (DS)	1.42 (3.64)	1.44 (2.40)	0.88 (1.63)	1.13 (2.78)	1.07 (1.84)
Pacientes sin lesiones T2 activas n (%)	32 (34.4)	24 (27.6)	64 (37.6)	76 (43.7)	91 (40.1)

Grupo CP 3.5: cladribina 3.5 mg/kg en CLARITY/placebo en CLARITY EXT.

Grupo CC 7.0: cladribina 3.5 mg/kg en CLARITY/cladribina 3.5 mg/kg en CLARITY EXT.

Grupo CC 8.75: cladribina 5.25 mg/kg en CLARITY/cladribina 3.5 mg/kg en CLARITY EXT.

Grupo CP 5.25: cladribina 5.25 mg/kg en CLARITY/placebo en CLARITY EXT.

Grupo PC 3.5: placebo en CLARITY/cladribina 3.5 mg/kg en CLARITY EXT.

RMN, resonancia magnética nuclear; Gd+, con contraste con gadolinio; DS, desviación estándar.

Luego de terminar el estudio CLARITY EXT, se ofreció a los pacientes una prolongación del seguimiento por 6 meses, durante los cuales podían recibir TME, pero no cladribina. Los datos de este período complementario fueron analizados en el presente estudio.

Las RMN fueron realizadas con un protocolo estandarizado. Los operadores fueron independientes al estudio y permanecieron enmascarados a los tratamientos recibidos por los pacientes. Las RMN se realizaron al ingreso al estudio CLARITY EXT, en las semanas 24, 48, 72 y 96 del período de tratamiento asignado, y al comienzo y al final del período complementario de 6 meses. Las variables de resultado predefinidas para las RMN fueron: (1) número de lesiones T1 Gd+; (2) número de lesiones T2 activas (nuevas o antiguas); (3) volumen lesional total T2; (4) proporción de pacientes sin lesiones T1 Gd+; (5) proporción de pacientes sin lesiones T2 activas.

Las comparaciones se hicieron entre los pacientes con tratamiento con cladribina en CLARITY y con placebo en CLARITY EXT, frente a los pacientes que recibieron cladribina en ambos estudios: (1) el grupo CP 3.5 fue comparado con el grupo CC 7.0; (2) el grupo CP 5.25 fue comparado con el grupo CC 8.75; (3) el grupo CP 3.5 fue comparado con el grupo PC 3.5; (4) los datos combinados de todos los pacientes en los 2 grupos CC fueron comparados con los datos combinados de

todos los pacientes en los grupos CP. Se analizó la influencia de la extensión del período transicional entre los 2 estudios.

Se informan los valores con sus intervalos de confianza del 97.5% (IC97.5%). Dado que el estudio se clasificó como exploratorio, se consideró significativa una $p < 0.025$.

Resultados

Al menos 4 RMN fueron obtenidas en 703 pacientes (87.2%). Al ingreso al estudio CLARITY EXT, el número promedio de lesiones T1 Gd+ y su volumen promedio fueron mayores en el grupo PC 3.5. La duración del período transicional se distribuyó en forma homogénea en todos los grupos (mediana: 40.3 semanas; rango: 0.1 semana a 118 semanas). El 10.7% de los pacientes experimentaron una duración de la transición < 4 semanas; el 44.8%, de > 4 semanas a < 43 semanas; el 44.5%, de > 43 semanas.

Cuando se compararon los grupos de tratamiento al final del estudio CLARITY con los mismos grupos al final del estudio CLARITY EXT, se observó una reducción relativa del 90.4% (mediana de la diferencia: -0.33; IC97.5%: -0.33 a 0.00, $p < 0.001$) en el número promedio de lesiones T1 Gd+. Globalmente, en todos los grupos de tratamiento, al finalizar el estudio CLARITY EXT, el número promedio de lesiones

T1 Gd+ estuvo debajo de 0.30, con los valores más altos en el grupo CP 3.5 y en el grupo CP 5.25. Cuando se consideraron en forma agrupada, los pacientes del grupo CP 3.5 y del grupo CP 5.25 tuvieron mayor número de lesiones T1 Gd+ que los pacientes del grupo CC 7.0 y del grupo CC 8.75 ($p < 0.001$).

Al final del estudio CLARITY EXT, la proporción de pacientes sin lesiones T1 Gd+ nuevas osciló entre 73.0% y 89.9 por ciento. Los grupos CP 3.5 y CP 5.25 tuvieron los menores porcentajes.

El análisis de los datos observó también que el número de lesiones T1 Gd+ fue menor en los pacientes que tuvieron menor tiempo de transición entre estudios (menor tiempo sin tratamiento). Los períodos más prolongados sin tratamiento activo se asociaron con mayor actividad en la RMN.

El número de lesiones T2 activas fue mayor en los grupos tratados con un placebo (CP 3.5 y CP 5.25). La diferencia fue estadísticamente significativa cuando se comparó con el número de lesiones de los grupos CC 7.0 y CC 8.75 (datos combinados, $p = 0.019$).

Las tasas de eventos adversos fueron similares entre los grupos y la mayoría de estos eventos fueron clasificados como leves o moderados. El 11% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a efectos adversos. El 40.9% y el 53.2% de los pacientes en los grupos CC 7.0 y CC 8.75, respectivamente, presentaron linfopenia grado 3 o mayor. Más del 90% se recuperó al finalizar el estudio. Once pacientes (1.4%) desarrollaron una neoplasia.

Discusión y conclusiones

El significado clínico de los cambios en la RMN en los pacientes con EM no ha sido aún bien caracterizado. En estudios previos, se ha reportado que los cambios en las imágenes de RMN se correlacionan con la actividad de la enfermedad y con sus recaídas. Se sabe que el número total de lesiones T1 Gd+ y el área que ocupan pueden predecir el empeoramiento clínico y

el aumento del puntaje de la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). Un metanálisis combinado de 23 estudios controlados y aleatorizados, con un total de 6591 pacientes con EMRR, encontró una fuerte correlación entre la actividad en la RMN y las recaídas. La RMN parece también sensible para predecir la conversión a EM de pacientes con lesiones precoces. El número promedio de lesiones T1 Gd+ fue bajo en todos los grupos tratados (con respecto al número de lesiones antes de recibir ningún tratamiento), aunque fueron mayores en los grupos que habían recibido un placebo (grupos CP), frente a los grupos que habían recibido solo tratamiento activo (grupos CC). No se encontró evidencia de un efecto "rebote" en los pacientes que recibieron un placebo en el estudio CLARITY EXT. En general, en comparación con los datos previos al inicio del estudio CLARITY, los pacientes que ingresaron al CLARITY EXT, después de 2 años de tratamiento con cladribina, mostraron una RMN de baja actividad.

Para los autores, la cladribina oral tuvo un impacto duradero en los pacientes con EMRR. Los pacientes con un período transicional (sin medicación) prolongado tuvieron mayor probabilidad de mostrar actividad en la RMN. Los patrones de actividad de la RMN, por otro lado, no se correlacionan bien con las manifestaciones de actividad clínica, como el puntaje de la escala EDSS.

Los autores reconocen algunas debilidades del estudio. Las características de los pacientes al inicio del estudio CLARITY EXT pueden no ser equiparables a las de los pacientes del estudio CLARITY original, lo que pudo haber generado un sesgo de selección. Por otro lado, el estudio CLARITY EXT no fue preplaneado, por lo que los resultados deben ser considerados exploratorios.

En conclusión, los resultados de la fase de extensión del estudio CLARITY sugieren que el tratamiento con cladribina oral en pacientes con EM tiene un efecto duradero, con menor número de lesiones en la RMN.

Fuente: Revista de Neurología 67(9):343-354, Nov 2018

Autores: Robles-Cedeño R, Ramió-Torrentà LI

Institución: Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España

Traducción textual: Cladribina en el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple Recurrente

Título: Cladribina en el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple Recurrente



Cladribina en Esclerosis Múltiple Recurrente

La cladribina redujo significativamente el número de brotes, el riesgo de progresión de la discapacidad y la actividad inflamatoria en pacientes con esclerosis múltiple recurrente, tanto por parámetros clínicos como radiológicos.

Introducción y objetivos

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica del sistema nervioso central (SNC), de mecanismo autoinmune y de etiología desconocida. En la EM confluyen 2 procesos patológicos, la inflamación y la neurodegeneración, para originar un trastorno progresivo con alto grado de discapacidad física y de deterioro cognitivo. La EM es la causa más frecuente en el mundo de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. Afecta a mujeres jóvenes de entre 20 años y 40 años, con una frecuencia 2 veces a 3 veces superior que la de los varones. Se calcula que hay actualmente en el mundo unas 2 500 000 personas afectadas por EM (700 000 en Europa).

Se cree que la EM se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles, en quienes la exposición a factores desencadenantes (ambientales, antigénicos) genera una respuesta inmunitaria descontrolada contra componentes del SNC (mielina, axones, neuronas, oligodendroglía). La consecuencia es la aparición de infiltrados inflamatorios, de desmielinización y de lesión axonal en el cerebro, en el cerebelo, en el tronco encefálico, en los nervios ópticos y en la médula espinal. Las manifestaciones clínicas incluyen déficits neurológicos focales, discapacidad física y deterioro cognitivo.

El objetivo principal del tratamiento farmacológico es disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad y retrasar la aparición de la fase progresiva. Los fármacos disponibles para la EM tienen diversos grados de eficacia, habitualmente con un perfil determinado de seguridad. Los efectos adversos incluyen síntomas pseudogripales, nódulos subcutáneos, leucopenia, hepatotoxici-

dad, leucoencefalopatía progresiva, infecciones oportunistas, arritmias y trastornos autoinmunes. La práctica clínica habitual utiliza un modelo de escalada terapéutica, según la gravedad inicial de la enfermedad y según las preferencias del paciente. Sin embargo, algunos expertos propugnan un modelo de abordaje terapéutico más agresivo, con un tratamiento de inducción con fármacos potentes, seguido de un tratamiento de mantenimiento con fármacos de eficacia moderada pero mejor tolerados.

En esta revisión, los autores examinan los datos disponibles sobre la cladribina, un fármaco aprobado recientemente por la EMA (European Medicines Agency) para el tratamiento de pacientes con EM recurrente y progresiva.

Mecanismo de acción y farmacodinámica

La cladribina (2-cloro-desoxiadenosina) es un análogo sintético de la desoxiadenosina, que pertenece al grupo de los agentes quimioterapéuticos inmunosupresores conocidos como antimetabolitos. En condiciones normales, la desoxiadenosina depende de 3 enzimas intracelulares: la desoxicitidina-quinasa (DCK), la 5-nucleotidasa y la adenosina diaminaasa (ADA). La función de estas enzimas es evitar el acúmulo tóxico de formas fosforiladas. La cladribina es un profármaco, que ingresa a las células, y se transforma en su forma activa e induce la apoptosis de los linfocitos T (principalmente de los linfocitos CD4+ y CD8+), de los linfocitos B y de las células dendríticas. La cladribina produce una depleción linfocitaria prolongada que dura hasta un año después de la última dosis. Por el contrario, la cladribina tiene un efecto leve y transitorio sobre la inmunidad innata.

Farmacocinética y metabolismo

La cladribina tiene una biodisponibilidad del 100% por vía i.v. y de entre 37% y 51% por vía oral. Se absorbe en el intestino independientemente de la presencia de alimentos, y alcanza concentraciones máximas entre 30 minutos y 50 minutos después de la ingestión. El 20% del fármaco se une a proteínas plasmáticas y el 25% se excreta sin cambios en la orina (la excreción renal puede disminuir en caso de insuficiencia renal). Atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza en el LCR el 25% de la concentración plasmática. La vida media de la cladribina oscila entre 5.7 h y 19.4 h, y su distribución volumétrica varía entre 54 l/m² y 357 l/m².

Si bien la cladribina se ha utilizado en varias enfermedades hematológicas y autoinmunes, su administración parenteral está indicada solo para la leucemia de células pilosas y para la leucemia linfocítica crónica de células B. Para la EM, el primer estudio de fase II, aleatorizado, de diseño cruzado y con un placebo, se realizó en 1994 en 51 pacientes con formas crónicas progresivas de la enfermedad. El estudio mostró una eficacia significativa del fármaco frente al placebo, medida por el puntaje de la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) y por los cambios en la RMN. Otro estudio de fase II, aleatorizado y con doble enmascaramiento, incluyó 52 pacientes con EM remitente recurrente (EMRR), asignados para recibir una dosis acumulativa de cladribina s.c. de 2.1 mg/kg o un placebo. El seguimiento fue durante 18 meses, y se comprobó que los pacientes tratados con el fármaco tuvieron un menor número de recaídas, una menor gravedad de ellas, y una tasa anualizada de brotes (TAB) significativamente menor que el grupo placebo ($p = 0.021$). La diferencia se mantuvo durante todo el estudio. El grupo tratado mostró menor cantidad de lesiones radiológicas, pero no hubo diferencias en el puntaje EDSS.

Un tercer estudio multicéntrico de grupos paralelos, aleatorizado, con doble enmascaramiento y con placebo, evaluó la eficacia y la seguridad de 2 dosis diferentes de cladribina en 159 pacientes entre 21 años y 60 años con EM progresiva (70% EM secundaria progresiva [EMSP] y 30% EM primaria progresiva [EMPP]). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir cladribina s.c. en dosis acumulada de 0.7 mg/kg, de 2.1 mg/kg o un placebo. El estudio tuvo una fase activa de 12 meses, con una fase de extensión abierta de 6 años. Los resultados no mostraron diferencias significativas en el puntaje EDSS, pero se observó menor progresión de la enfermedad y menor volumen de lesiones radiológicas en los pacientes tratados con ambas dosis de cladribina, con respecto al placebo.

Un cuarto estudio aleatorizado, de diseño cruzado y comparado con un placebo, evaluó la eficacia de la cladribina s.c. en 84 pacientes con EMRR sin tratamiento previo, tratados durante 2 años. La dosis media total ad-

ministrada en el grupo tratamiento fue de 2.45 mg/kg. Hubo una reducción significativa de la TAB durante el primer año en el grupo tratado ($p = 0.03$). Se observó también una mejoría en el puntaje EDSS en el grupo tratado.

El estudio CLARITY (*CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally*) fue el primer ensayo clínico con cladribina oral. Incluyó 1326 pacientes con EMRR, que fueron asignados aleatoriamente a uno de 3 grupos: cladribina en dosis acumulativa de 3.5 mg/kg ($n = 433$), cladribina en dosis acumulativa de 5.25 mg/kg ($n = 456$) y placebo ($n = 437$), durante 2 años. A partir de la semana 24, los pacientes con ≥ 2 brotes o con incremento de la EDSS recibían tratamiento de rescate con interferón beta-1. La variable principal de resultado fue la TAB a las 96 semanas y las variables secundarias incluyeron la proporción de pacientes libres de brotes, el tiempo hasta el primer brote, la proporción de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate, el tiempo hasta la progresión de la discapacidad, los parámetros de la RMN y la prevalencia de efectos adversos.

Al completarse los 2 años, se inició la fase de extensión del estudio. Después de un período de reposo farmacológico de 40 semanas, los pacientes de las 2 ramas de tratamiento del estudio fueron asignados aleatoriamente para recibir cladribina 3.5 mg/kg (dosis total) o un placebo, mientras que los pacientes del grupo placebo pasaron a tomar cladribina en dosis total de 3.5 mg/kg.

Los resultados del estudio CLARITY mostraron una disminución significativa de la TAB a las 96 semanas en las 2 ramas de tratamiento, con respecto al placebo (reducción de la TAB de 57.6% y 54.5%, $p < 0.001$, para ambas comparaciones). Este efecto beneficioso apareció tempranamente en ambos grupos tratados con cladribina, y se mantuvo luego de estratificar por edad, por sexo, por tratamiento previo y por gravedad inicial de la enfermedad. La proporción de pacientes libres de brotes, el tiempo hasta el primer brote y el tiempo hasta la progresión de la discapacidad fueron significativamente mayores en los grupos tratados. Los pacientes del grupo placebo requirieron mayor número de tratamientos de rescate. También se reportaron mejorías significativas en las imágenes de RMN en los pacientes con cladribina, en comparación con el grupo placebo.

El estudio ORACLE-MS (*ORAL CLadribine for Early Multiple Sclerosis*) evaluó la eficacia y la seguridad de la cladribina oral en 616 pacientes con síndrome clínicamente aislado (SCA) y con alto riesgo de conversión a EM. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en 3 grupos: cladribina en dosis acumulativa de 3.5 mg/kg ($n = 206$), cladribina en dosis acumulativa de 5.25 mg/kg ($n = 204$) o placebo ($n = 206$), durante 2 años. El criterio principal de valoración fue el tiempo hasta la conversión a EM (criterios de Poser y McDonald). El estudio fue suspendido precozmente debido

a una decisión negativa de las autoridades reguladoras. Los resultados hasta el momento de la suspensión del estudio indicaban que la cladribina (en ambas dosis) reducía significativamente la tasa de conversión a EM. Los grupos tratados mostraron también menor número de lesiones en la RMN.

Seguridad y tolerabilidad

El perfil de tolerabilidad de las diferentes dosis de cladribina oral evaluadas en los ensayos clínicos disponibles es considerado muy bueno por los autores de esta revisión. La mayoría de los efectos adversos reportados se clasificaron como leves o como moderados, y ocurrieron con una frecuencia similar entre los grupos tratados y los grupos placebo, excepto la linfopenia, que fue más frecuente en los grupos tratados. Entre los efectos adversos más comunes se incluyen las cefaleas, las náuseas, las infecciones del tracto urinario y las rinofaringitis.

En el estudio CLARITY, se reportó linfopenia en el 21.6% de los pacientes tratados con 3.5 mg/kg y en el 31.5% de los tratados con 5.25 mg/kg, frente a 1.8% en el grupo placebo. El valor más bajo de linfopenia se observó entre la tercera semana y la cuarta semana después del primer ciclo de tratamiento. A las 96 semanas se observó recuperación en más del 50% de los pacientes. La linfopenia parece ser dependiente de la dosis. Las células más afectadas inicialmente fueron los linfocitos B CD19+. En el estudio ORACLE-MS, por otro lado, se reportó linfopenia en el 12% de los pacientes en el grupo de 3,5 mg/kg y en el 24% en el grupo de 5,25 mg/kg, mientras que no se observó en

el grupo placebo. No hubo diferencia en la incidencia de infecciones entre los grupos, incluido el grupo placebo.

En el estudio CLARITY, la incidencia de neoplasias (benignas, malignas o inespecíficas) fue ligeramente mayor en los pacientes tratados con cladribina (1,4% para la dosis de 3,5 mg/kg y 0,9% para la dosis de 5,25 mg/kg), con respecto al grupo placebo. Se notificaron 4 pacientes con neoplasias malignas (carcinoma de ovario, carcinoma pancreático, melanoma y coriocarcinoma) en el grupo tratado con cladribina, y ninguno en el grupo placebo. El estudio ORACLE-MS y metanálisis posteriores no confirmaron el incremento en la incidencia de neoplasias en los pacientes tratados con cladribina.

Existen dudas sobre el efecto teratogénico de la cladribina, pero actualmente la presencia de embarazo contraindica la administración del fármaco. Se desaconseja asimismo la lactancia durante el tratamiento. La vacunación con virus vivos está supeditada a la recuperación de la linfopenia.

Conclusiones

En pacientes con EMRR, la cladribina redujo significativamente el número de brotes, el riesgo de progresión de la discapacidad y la actividad inflamatoria, tanto por parámetros clínicos como radiológicos. El efecto beneficioso se mantuvo como mínimo durante 2 años más allá de la finalización del tratamiento. En pacientes con SCA, la cladribina redujo significativamente el tiempo hasta la conversión a EM y la actividad inflamatoria por RMN.

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