

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

3

Tratamiento con Cladribina

Seguridad y Eficacia de Cladribina en Pacientes con Esclerosis Múltiple

Barts and the London School of Medicine and Dentistry y otros centros participantes; Londres, Reino Unido

Beneficios de la Cladribina en Pacientes con Esclerosis Múltiple

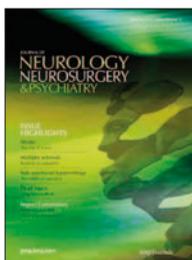
University of Ottawa, Ottawa, Canadá; Thomas Jefferson University, Filadelfia, EE.UU.

Desaparición Prolongada de las Bandas de las Bandas Oligoclonales en Pacientes con Esclerosis Múltiple Tratados con Cladribina

Lublin Medical University, Lublin; Polish Academy of Sciences: Varsovia, Polonia

MERCK

Fuente: Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 89(12):1266-1271, Dic 2018
Autores: Jacobs B, Ammoscato F, Schmierer K y colaboradores
Institución: Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Londres, Reino Unido
Traducción textual: Cladribina: Mecanismos e Incógnitas ante su Uso en Esclerosis Múltiple
Título: Cladribine: Mechanisms and Mysteries in Multiple Sclerosis



Seguridad y Eficacia de Cladribina en Pacientes con Esclerosis Múltiple

La cladribina se emplea para el tratamiento de los pacientes con diferentes tipos de enfermedades, incluida la esclerosis múltiple. El fármaco disminuye los niveles de linfocitos y actúa preferentemente sobre las células B.

Introducción y objetivos

Este fármaco es un análogo sintético de nucleósidos de purina que, en la actualidad, se emplea para el tratamiento de los pacientes con diferentes tipos de enfermedades, incluida la esclerosis múltiple (EM).

La cladribina puede administrarse por vía oral o parenteral y tiene una biodisponibilidad aproximada del 40%. Se excreta sin modificaciones por la vía urinaria y accede al sistema nervioso central, con una concentración aproximada en el líquido cefalorraquídeo del 25% que aumenta ante la afectación de la barrera hematoencefálica.

Eficacia clínica

Los resultados de diferentes estudios en fase I y II permiten indicar que la administración de cladribina por vía intravenosa en pacientes con EM de más de 2 años de duración se asocia con la estabilización clínica, de acuerdo con los resultados de la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Además, se observó la desaparición de las lesiones cerebrales positivas para gadolinio (Gd+) ante la evaluación mediante resonancia magnética (RM) ponderada en T1. En consecuencia, la cladribina disminuiría el riesgo de presentar lesiones cerebrales Gd+ en pacientes con EM. En otro estudio realizado en pacientes con EM progresiva, el tratamiento con cladribina por vía subcutánea no modificó el puntaje de la EDSS, pero minimizó la progresión radiológica. Es posible que la falta de mejoría de la progresión clínica se haya vinculado con cuestiones metodológicas. El uso de cladribina por vía oral en pacientes con EM recidivante tratados con interferón beta se asoció con la disminución del índice anualizado de recaídas y de la cantidad

de lesiones radiológicas, aunque no modificó la progresión. El seguimiento durante 18 meses indicó una mejoría del índice y de la gravedad de las recaídas.

En estudios en fase III efectuados en pacientes con EM estabilizada, la administración de cladribina se asoció con la disminución estadísticamente significativa del riesgo de conversión a un estadio más avanzado. El fármaco también disminuyó la carga de lesiones radiológicas Gd+. Los beneficios de la cladribina fueron duraderos y se observaron a pesar de la interrupción del tratamiento, aun en pacientes con cuadros de EM clínicamente definitiva. En el estudio *CLAdRibine Tablets treating MS orally* (CLARITY) se incluyeron pacientes con EM recurrente remitente que recibieron cladribina por vía oral. El tratamiento se asoció con la disminución del índice anualizado de recaídas y del riesgo de progresión.

Puede indicarse que, en pacientes con EM recidivante, el tratamiento con cladribina disminuye el riesgo de evolución, el índice de recaídas, la discapacidad y la actividad radiológica de la enfermedad. En coincidencia, el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) recomienda el uso de cladribina en pacientes con EM de alta actividad y evolución rápida, o con EM recurrente remitente que no respondieron al tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad. No obstante, en el estudio ONWARD se sugirió que el uso de cladribina es útil como complemento terapéutico en pacientes con recaídas y progresión gradual.

Seguridad

Los eventos adversos más frecuentes asociados con el uso de cladribina incluyeron las cefaleas, la nasofaringitis y la linfopenia. La proporción de pacien-

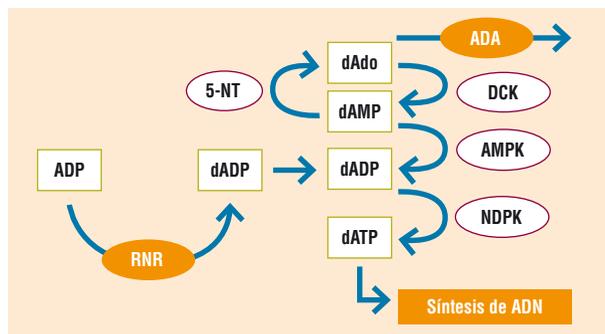


Figura 1. Esquema del metabolismo de la adenosina y la cladribina. Las cajas color naranja indican los sitios inhibidos por la cladribina. ADA, adenosina deaminasa; AMPK, AMP quinasa; dAdo, desoxiadenosina; dAMP/D/TP, desoxiadenosina mono/di/trifosfato; DCK, deoxiciditina quinasa; dino, deoxiinosina; NDPK, nucleosido difosfato quinasa; 5-NT, 5-nucleotidasa; RNR, ribonucleótido reductasa.

tes que presentaron dichos eventos fue algo superior ante el uso de cladribina en comparación con el uso de placebo. Además, la administración de cladribina se asoció con un aumento de la frecuencia de infecciones oportunistas e infecciones graves. También se informaron algunos casos de neoplasias malignas en pacientes tratados con la droga, aunque este resultado podría deberse a cuestiones metodológicas. La cladribina tendría un potencial teratogénico elevado, en tanto que se desconocen sus efectos a largo plazo sobre la fertilidad. Se contraindica la lactancia materna durante el tratamiento.

Mecanismos de acción a nivel celular

La cladribina ingresa a las células mediante transportadores de nucleósidos específicos de membrana. A diferencia de la desoxiadenosina, la cladribina es resistente a la acción de la adenosina desaminasa. Inicialmente, la cladribina es fosforilada principalmente por la desoxicitidina quinasa (DCK) y convertida en cladribina monofosfato. La DCK tiene una actividad opuesta frente a las 5' nucleotidasas (5-NT) e interviene en la síntesis de ADN. La sensibilidad o resistencia de las células a la toxicidad de la cladribina está determinada por el nivel relativo de DCK y 5-NT. Cuanto mayor sea el nivel relativo de DCK, mayor será la toxicidad del fármaco.

La fosforilación secuencial de la cladribina genera cladribina trifosfato (CdATP), la forma activa que actúa sobre los linfocitos en reposo o en proliferación. Sus mecanismos de acción incluyen la inhibición de la elongación durante la síntesis del ADN y la promoción de la apoptosis, la inhibición de la reparación funcional del ADN y la disminución de la actividad de la ribonucleótido reductasa, con la consiguiente depleción de desoxirribonucleótidos trifosfato para la síntesis de ADN. Estos mecanismos resultan en la incorporación

de la CdATP en el ADN, con la consiguiente afectación de la transcripción y desregulación de la expresión genética y de la síntesis de proteínas. La CdATP también favorece la apoptosis al aumentar la permeabilidad mitocondrial, con la consiguiente activación de la vía de la caspasa 3. Es posible que los mecanismos de citotoxicidad difieran según el estado de proliferación de las células.

Efectos sobre las poblaciones circulantes de linfocitos

La modificación del curso de la EM generada por la cladribina tendría lugar mediante la depleción de los linfocitos B y T que producen la desmielinización inflamatoria, la degeneración axonal y la pérdida de neuronas. La administración del fármaco se asocia con una depleción linfocitaria rápida, acentuada y duradera que alcanza el 45% y 33% ante la administración de dosis bajas y altas, respectivamente. La cinética de depleción es similar entre las células T CD4+ y CD8+.

Si bien la cladribina genera depleción de linfocitos T y B, la cinética de dicho efecto es diferente según el tipo de célula. La depleción de las células T es más temprana, alcanza un nivel estable aproximado del 50% y depende de la dosis. En cambio, la depleción de las células B es más acentuada pero inestable y no depende de la dosis de cladribina. La depleción linfocitaria generada por la cladribina es duradera y persiste más allá de la finalización del tratamiento. Las células más sensibles a la depleción son los linfocitos B, aunque la recuperación de los niveles es más rápida en comparación con los linfocitos T. Según se observó, el efecto de la cladribina difiere según el tipo de linfocito B. Es posible que el fármaco disminuya la actividad de la EM mediante la depleción del nivel de linfocitos B de memoria y la reducción de su ingreso al sistema nervioso central.

El efecto de la cladribina se extendería más allá de la depleción linfocitaria. Se observó que esta disminuye los niveles de diferentes tipos de células inmunológicas, como los monocitos y las células *natural killer*. La cladribina también ingresa al sistema nervioso central, en el que disminuye los niveles de células inmunológicas residentes y podría inducir la apoptosis de las células microgliales. Otro efecto de la cladribina sería la modificación de la función de las citoquinas y la inhibición de la fagocitosis y de la activación de las células T.

Conclusión

La cladribina es eficaz y segura para el tratamiento de los pacientes que presentan formas recurrentes de EM. Tiene un efecto proapoptótico, promueve la tolerancia inmunológica y disminuye la llegada de las células inmunológicas al sistema nervioso central. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan conocer con mayor detalle los efectos de la cladribina en pacientes con EM.

Fuente: Multiple Sclerosis Journal 3(4), Oct 2017
Autores: Freedman M, Leist T, Dangond F y colaboradores
Institución: University of Ottawa, Ottawa, Canadá; Thomas Jefferson University, Filadelfia, EE.UU.
Traducción textual: Eficacia de los Comprimidos de Cladribina en Pacientes con Síndrome Clínico Aislado que Reciben el Diagnóstico Retrospectivo de Esclerosis Múltiple mediante el Uso de Criterios Modernos: Resultados del Estudio ORACLE-MS
Título: The Efficacy of Cladribine Tablets in CIS Patients Retrospectively Assigned the Diagnosis of MS Using Modern Criteria: Results from the ORACLE-MS Study



Beneficios de la Cladribina en Pacientes con Esclerosis Múltiple

La cladribina es una prodroga que provoca una disminución discontinua del nivel de linfocitos. Su administración por vía oral resultó eficaz en pacientes con esclerosis múltiple.

Introducción y objetivos

La cladribina es una prodroga análogo de la desoxiadenosina, que provoca una disminución discontinua del nivel de linfocitos T y B. Su efecto sobre las células de la inmunidad innata es leve y transitorio. Su empleo fue aprobado por el *European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use* en pacientes con esclerosis múltiple (EM) recidivante. En el estudio *Oral Cladribine for Early Multiple Sclerosis* (ORACLE-MS) se evaluó la eficacia de la droga en pacientes con síndrome clínico aislado (SCA) que presentaban un riesgo elevado de conversión a EM clínicamente definida (EMCD).

La administración de cladribina a pacientes con SCA, en comprimidos de 3.5 y 5.25 mg/kg, se asoció con un retraso significativo de la conversión a EMCD, de acuerdo con el cuadro clínico y la aplicación de la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). El inicio del tratamiento con cladribina luego de una primera crisis en pacientes con EM dependerá de la distribución espacial y temporal de las lesiones. Según lo observado en la práctica clínica, la optimización temprana del tratamiento mejora el control de la enfermedad a largo plazo.

El presente análisis *post hoc* de los resultados del estudio ORACLE-MS se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento con cladribina en términos de disminución del riesgo de una segunda crisis o de empeoramiento confirmado del puntaje de la EDSS en pacientes con EM. Todos reunían los criterios diagnósticos más modernos de la enfermedad que incluyen el uso de resonancia magnética (RMN) para definir la diseminación en el tiempo y el espacio.

Pacientes y métodos

El estudio ORACLE-MS fue a doble ciego y se llevó a cabo en pacientes de 18 a 55 años que habían tenido una primera desmielinización dentro de los 75 días anteriores a la detección sistemática. Además, todos presentaban un puntaje menor o igual a 5 en la EDSS, y al menos dos lesiones clínicamente silentes de al menos 3 mm en la RMN cerebral ponderada en T2. Los pacientes fueron distribuidos en igual proporción para recibir placebo o comprimidos de cladribina en dosis de 3.5 o 5.25 mg/kg durante un período máximo de dos años.

En el presente análisis se aplicaron los criterios de McDonald revisados en 2010 con el fin de identificar a los pacientes que habían presentado una primera crisis de desmielinización y tenían EM de acuerdo con el patrón de diseminación en el tiempo y en el espacio, apreciado mediante la RMN. La evaluación retrospectiva de los resultados de la RMN permitió identificar a los pacientes que reunían los criterios de McDonald de 2010 para el diagnóstico de EM. En el presente análisis *post hoc*, los autores evaluaron los datos correspondientes a los subgrupos de pacientes que reunían dichos criterios, como también a aquellos que presentaban un SCA. Los parámetros evaluados incluyeron el tiempo transcurrido hasta la próxima crisis o el empeoramiento del puntaje de la EDSS luego de 3 meses de seguimiento. También se evaluó el tiempo transcurrido hasta la observación de actividad de la enfermedad, tanto desde el punto de vista clínico como ante la realización de una RMN.

Resultados

Los grupos no difirieron significativamente ante la evaluación de las características clínicas y demográficas de los

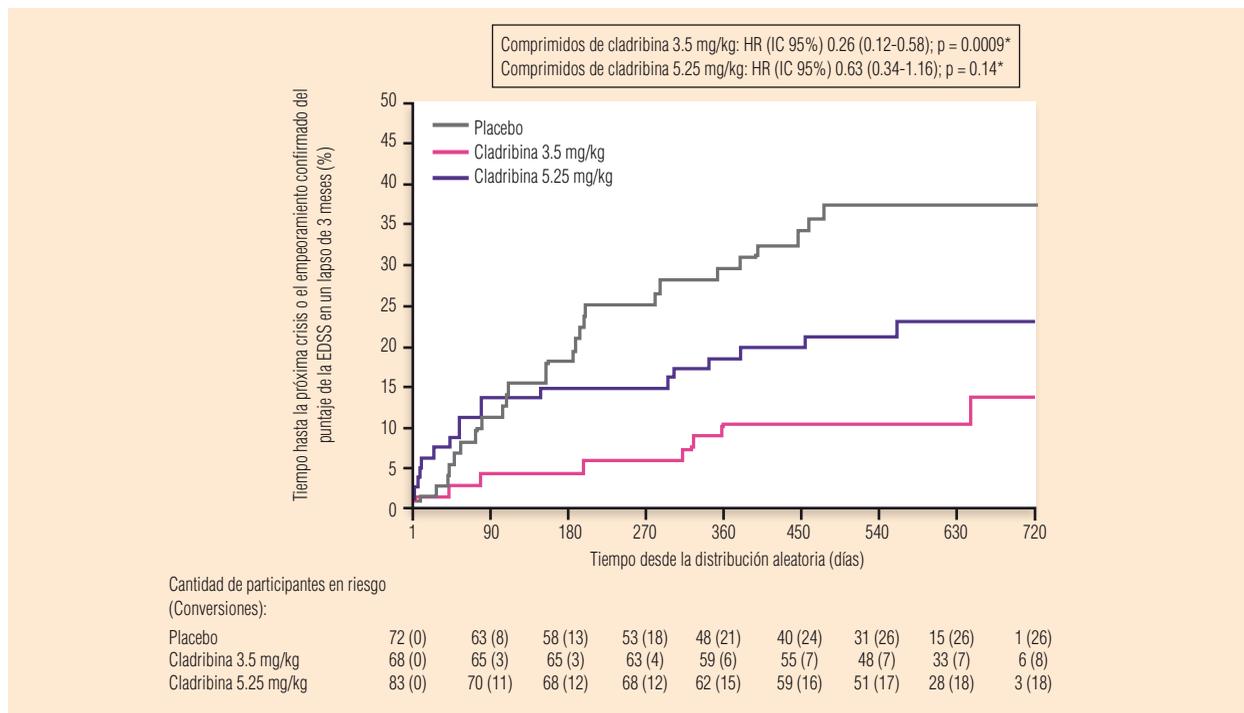


Figura 1. Curva de incidencia acumulada de Kaplan-Meier. Tiempo transcurrido hasta la próxima crisis o la confirmación de empeoramiento del resultado de la EDSS en un lapso de tres meses, en pacientes que recibieron el diagnóstico retrospectivo de EM según el cuadro observado al inicio del estudio.

* *Hazard ratio* según la aplicación de un modelo de riesgo proporcional de Cox que incluye los efectos del tratamiento ajustados según el factor de estratificación (región); valores de p obtenidos mediante la prueba de Wald.

IC, intervalo de confianza; EDSS, *Expanded Disability Status Scale*; HR, *hazard ratio*; EM, esclerosis múltiple.

participantes, efectuada al inicio del estudio. El 36.2% de los participantes del estudio ORACLE-MS hubieran recibido el diagnóstico de EM ante la aplicación de los criterios de McDonald elaborados en 2010. En cambio, en el 63.8% el diagnóstico de SCA no se vio modificado. El grupo que recibió el diagnóstico de EM ante la aplicación de los criterios actualizados presentó una actividad más elevada en la RMN y una carga mayor de lesiones en T2.

En general, la reaparición de eventos clínicos se correspondió con recaídas. Esto se observó en mayor medida frente al empeoramiento del resultado de la EDSS y coincide con lo esperado en pacientes con un cuadro de inicio temprano. De acuerdo con lo observado en la cohorte ORACLE-MS, se identificaron 128 conversiones a EMCD, de las cuales el 96% fueron atribuidas a una segunda recaída y el 4% se relacionaron con un empeoramiento confirmado del resultado de la EDSS. En el subgrupo de pacientes que reunieron los criterios para el diagnóstico de EM en el análisis *post hoc*, la cantidad de conversiones a EMCD fue 52. Solo una de dichas conversiones se asoció con el empeoramiento del resultado de la EDSS. En el resto de los casos, los cuadros se debieron a la aparición de una segunda recaída.

Los resultados obtenidos en el subgrupo de pacientes con EM temprana, de acuerdo con la aplicación de los

criterios diagnósticos más nuevos, indicaron que el tratamiento con cladribina, en dosis de 3.5 mg/kg, se asoció con una disminución significativa del riesgo de una nueva crisis o de empeoramiento del resultado de la EDSS, en comparación con el uso de placebo. El tratamiento con cladribina en dosis de 5.25 mg/kg también se asoció con una disminución de dicho riesgo, aunque esta no resultó significativa.

El riesgo de presentar una nueva crisis o un empeoramiento del puntaje de la EDSS en el subgrupo de pacientes que presentaban EM al inicio del estudio, de acuerdo con la aplicación de los criterios diagnósticos más nuevos, fue del 13.6% entre los que recibieron cladribina en dosis de 3.5 mg/kg. La administración de dosis de cladribina de 5.25 mg/kg se asoció con un riesgo del 23%, en tanto que el uso de placebo se vinculó con un riesgo del 37.4%. En cuanto al subgrupo de pacientes que no reunieron los criterios elaborados en 2010 para el diagnóstico de EM, la administración de cladribina en dosis de 3.5 mg/kg se asoció con una disminución significativa del riesgo para presentar una nueva crisis o un empeoramiento del resultado de la EDSS. Dicha reducción fue del 63%, en tanto que el uso de cladribina en dosis de 5.25 mg/kg redujo el riesgo un 75%.

Una vez finalizado el período a doble ciego, la probabilidad acumulada de una nueva crisis entre los pacien-

tes que no reunieron los nuevos criterios para el diagnóstico de EM al inicio del estudio fue del 14.2%, 11% y 37.6% ante la administración de cladribina 3.5 mg/kg, 5.25 mg/kg o placebo, respectivamente. El tiempo transcurrido hasta la observación de actividad de la enfermedad entre los pacientes que reunieron los nuevos criterios para el diagnóstico de EM al inicio del estudio fue menor, en comparación con lo observado entre los individuos que no reunieron dichos criterios. El tratamiento con cladribina disminuyó significativamente el riesgo de observación de actividad de la EM, tanto en pacientes que reunieron los nuevos criterios para el diagnóstico de EM al inicio del estudio como en aquellos que no reunieron dichos criterios. Por último, el tratamiento con ambas dosis de cladribina se relacionó con una disminución de la cantidad acumulada de lesiones nuevas o persistentes ante la evaluación mediante RMN. Esto se registró tanto entre los pacientes que presentaban EM al inicio del estudio como entre los que no presentaban dicho cuadro, de acuerdo con los resultados de la aplicación de los criterios de McDonald elaborados en 2010.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el tratamiento de los pacientes con SCA o EM de inicio reciente es importante. La administración de cladribina en comprimidos por vía oral se asoció con un retraso significativo de la conversión del cuadro clínico a EMCD. Además, el fármaco disminuyó significativamente la cantidad de lesiones observadas mediante RMN, en comparación con lo observado entre los pacientes que recibieron placebo luego de la primera crisis.

La aplicación de los criterios de McDonald para el diagnóstico de EM actualizados en 2010 permite indicar que ciertos pacientes presentan una diseminación en el tiempo y en el espacio en el momento de la primera crisis. Esto resulta en un reconocimiento más temprano de la enfermedad, y mejora las oportuni-

des terapéuticas al disminuir la cantidad de pacientes que reciben el diagnóstico de SCA. El tratamiento de los individuos con SCA es discutido. En consecuencia, resulta importante conocer el efecto de la cladribina en dichos casos.

Los hallazgos obtenidos en el presente análisis coinciden con lo registrado en el trabajo original. Concretamente, la administración de cladribina retrasó la aparición de EMCD y disminuyó el riesgo de reactivación clínica en presencia de EM recidivante, aun en pacientes que no reunían los criterios para el diagnóstico de EM al inicio del estudio. La consideración de los resultados de la RMN aumentó la cantidad de pacientes que presentaron enfermedad activa, en comparación con lo hallado ante las evaluaciones clínicas.

Puede indicarse que la cladribina es eficaz en pacientes con EM. Asimismo, resulta importante administrar un tratamiento temprano en dichos casos. La eficacia de la cladribina fue observada en pacientes con diferentes características clínicas. Los sujetos que cursan una primera crisis desmielinizante y reúnen los nuevos criterios para el diagnóstico de EM, presentan un riesgo elevado de actividad clínica o lesiones observables mediante RMN. El tratamiento con cladribina resulta muy eficaz en dichos pacientes, al disminuir el riesgo de una nueva crisis, empeoramiento clínico o recaídas.

Conclusiones

El tratamiento con comprimidos de cladribina en dosis de 3.5 mg/kg se asoció con una disminución significativa del riesgo de una nueva crisis o de empeoramiento clínico en pacientes con EM temprana recidivante, identificada mediante la aplicación de los criterios diagnósticos de McDonald elaborados en 2010. Asimismo, el fármaco retrasó en forma significativa la aparición de EMCD en pacientes que no reunieron dichos criterios y fueron incluidos en el grupo de individuos con un SCA.

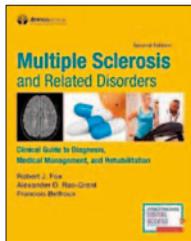
Fuente: Multiple Sclerosis and Related Disorders 27:117-120, Ene 2019

Autores: Rejdak K, Stelmasiak Z, Grieb P

Institución: Lublin Medical University, Lublin; Polish Academy of Sciences, Varsovia; Polonia

Traducción textual: Cladribina Provoca la Desaparición Duradera de las Bandas Oligoclonales en Pacientes con Esclerosis Múltiple con Recaídas: Estudio de Observación de 10 Años

Título: Cladribine Induces Long Lasting Oligoclonal Bands Disappearance in Relapsing Multiple Sclerosis Patients: 10-Year Observational Study



Desaparición Prolongada de las Bandas Oligoclonales en Pacientes con Esclerosis Múltiple Tratados con Cladribina

El tratamiento con cladribina suprimió por tiempo prolongado la respuesta inmunitaria humoral intratecal en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente, sobre la base de la concentración de inmunoglobulina G y la presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo.

Introducción

La cladribina (2-cloro-2'-desoxiadenosina) es un análogo nucleósido de la purina resistente a la degradación por la enzima adenosina desaminasa que demostró, en diversos estudios, su elevada potencia para suprimir la actividad y enlentecer la progresión de la esclerosis múltiple, cuando se la utiliza por vía parenteral. Estos datos dieron origen a la investigación de una formulación presentada en comprimidos para su administración por vía oral, que recibió la aprobación de la *European Medicines Agency* para el tratamiento de la forma de la enfermedad denominada esclerosis múltiple en recaída y remisión (EMRR) con un elevado grado de actividad.

En este estudio, de diseño prospectivo y de observación, los autores analizaron el efecto de la exposición a este agente farmacológico cuando se lo empleó por vía subcutánea sobre la expresión de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EMRR a lo largo de 10 años.

Pacientes y métodos

Entre 1998 y 2005 se incorporaron de manera prospectiva pacientes que cumplieron con los criterios de McDonald para EMRR clínicamente definida que no habían recibido tratamiento previo. Los que presentaron enfermedad activa, confirmada por la presencia de una o más lesiones con realce de gadolinio en la resonancia magnética del cerebro en la secuencia T1, realizadas dentro del año previo a su participación, con

un puntaje en la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) de entre 1.0 y 7.0 y con detección de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo, se consideraron aptos para su inclusión. Se excluyó a los pacientes con una recaída aguda en los 3 meses previos al inicio del estudio, a aquellos con afectación de otros órganos o sistemas fuera del sistema nervioso central, a los que recibían tratamiento activo por otras enfermedades crónicas y a los que se negaron a someterse a una punción lumbar.

Se obtuvieron muestras pareadas de sangre venosa y líquido cefalorraquídeo para la determinación de las concentraciones de inmunoglobulina G (IgG) y la detección cualitativa de bandas oligoclonales, por medio de isoelectroenfoque e inmunotransferencia, al inicio del estudio y en la última visita de seguimiento, efectuada, en promedio, a los 10 años de observación. La presencia de 2 bandas o más en el líquido cefalorraquídeo, pero no en el suero, se consideró positiva.

Durante la fase terapéutica de inducción, el fármaco se administró por vía subcutánea hasta una dosis acumulada de 1.8 mg/kg, repartida en 6 cursos de entre 4 y 6 días cada 5 semanas, según el peso corporal. Como tratamiento de mantenimiento se ofreció el empleo de cursos repetidos y en dosis de 0.3 mg/kg por la misma vía, durante 4 a 6 días, una vez por año. Los participantes decidieron la duración del mantenimiento sobre la base de la actividad y progresión de la enfermedad.

Tabla 1. Características de los pacientes luego de 10 años de observación.

| | Grupo total | BOC positivas luego del tratamiento con cladribina | BOC negativas luego del tratamiento con cladribina | Valor de p |
|----------------------------|--------------|--|--|------------|
| n (%) | 29 (100%) | 13 (45%) | 16 (55%) | p < 0.0001 |
| IgG LCR (mg/dl) media ± DE | 5.7 ± 1.6 | 6.4 ± 1.3 | 5.1 ± 1.6 | p = 0.02 |
| Índice IgG media ± DE | 0.74 ± 0.18 | 0.87 ± 0.16 | 0.62 ± 0.12 | p = 0.0004 |

LCR, líquido cefalorraquídeo; IgG, inmunoglobulina G; BOC, bandas oligoclonales; DE, desviación estándar

Para el análisis estadístico se compararon los datos iniciales y los de seguimiento mediante las pruebas no pareadas de la *t* con corrección de Welch, la prueba de Mann-Whitney o la prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Los valores con una distribución normal se expresaron como la media \pm su desviación estándar (DE), mientras que aquellos sin este tipo de distribución se presentaron como la mediana con sus intervalos.

Resultados

De 35 participantes, 29 (21 mujeres y 8 hombres, con una media de edad [\pm DE] de 31 años [\pm 7.5]) otorgaron su consentimiento para someterse a una segunda punción lumbar durante el período de seguimiento y se incluyeron en el análisis. En todos se valoró la EDSS al inicio, al final del período de inducción y en la última visita de seguimiento.

Al inicio del estudio se detectaron bandas oligoclonales y concentraciones elevadas de IgG en el líquido cefalorraquídeo (valor medio: 6.9 ± 1.5 mg/dl) en todos los pacientes. Luego del tratamiento con cladribina, en 16 enfermos (55%) dejaron de observarse bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo mediante la técnica de isoelectroenfoque; se comprobó un descenso significativo en los valores de IgG (concentración media de 5.7 ± 1.6 mg/dl; $p = 0.003$) y en las bandas oligoclonales ($p < 0.0001$) en las muestras de ese líquido.

En un análisis posterior se compararon las características de los 13 pacientes con bandas oligoclonales positivas luego del tratamiento y de los 16 con negativización de estas, sin detectar, al inicio del trabajo, diferencias en relación con la edad, la duración de la enfermedad, el sexo y las características del líquido cefalorraquídeo.

Todos los participantes completaron la fase de inducción terapéutica. La proporción de pacientes con bandas oligoclonales positivas y negativas que recibieron cursos de mantenimiento fue similar (50% frente a 56%, respectivamente; $p > 0.05$), al igual que la duración del seguimiento, que resultó de 10.5 ± 2.8 años (intervalo entre 8 y 13 años) para quienes presentaron bandas oligoclonales positivas y de 10.1 ± 2.1 años (intervalo entre 7 y 12 años) para aquellos con nega-

tización de las bandas ($p > 0.05$), y el tiempo transcurrido entre la última dosificación con cladribina y la realización de la punción lumbar ($p > 0.05$). Según los parámetros obtenidos al final del seguimiento, se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos en relación con los valores de IgG en el líquido cefalorraquídeo, al hallarse una media de concentración de 6.4 ± 1.3 mg/dl y de 5.1 ± 1.6 mg/dl en los participantes con bandas oligoclonales positivas y negativas, respectivamente ($p = 0.02$). No se observaron diferencias en cuanto a la media de los valores de la EDSS al inicio y al final del ciclo terapéutico entre estos dos grupos ($p > 0.05$ para ambas evaluaciones), aunque en la última visita de seguimiento se observó una discapacidad significativamente menor en los participantes sin bandas oligoclonales ($p = 0.03$).

No se informaron efectos colaterales graves relacionados con el fármaco y, ante la detección de empeoramiento en la EDSS, los participantes no optaron por recibir otros fármacos modificadores de la enfermedad, ofrecidos por los especialistas tratantes.

Discusión

Según los autores, este fue el primer trabajo que demostró que el tratamiento con cladribina suprime la respuesta humoral intratecal en pacientes con EMRR durante un período de seguimiento prolongado. El promedio de la dosis subcutánea utilizada, de 1.8 mg/kg, se corresponde con la dosificación empleada en un estudio piloto previo, CLARITY, en el que se evaluaron los comprimidos que contenían este fármaco como principio activo en una dosis acumulada de 3.5 mg/kg a lo largo de 2 años, dividida en 2 tratamientos semanales cortos en cada año, para obtener un perfil farmacocinético y un área bajo la curva semejantes a los de la administración subcutánea, dado que la biodisponibilidad aproximada del fármaco cuando se emplea por vía oral es del 50%.

Los resultados observados son acordes con ensayos previos en los que se observó que otros fármacos, como el natalizumab, tuvieron efectos similares respecto de la reducción de las bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo, las cuales pueden detectarse en hasta el 95% de los pacientes con EMRR. En uno de ellos, se incluyeron 6 pacientes que recibieron este

agente como tratamiento de segunda línea debido a una respuesta insatisfactoria a los inmunosupresores e inmunomoduladores, con desaparición de las bandas en cerca del 60% de los participantes en los análisis del líquido cefalorraquídeo efectuados luego de una mediana de 10 infusiones. Esta información fue corroborada en un trabajo posterior de 2014 que incluyó a 24 pacientes; se observó la desaparición completa de las bandas oligoclonales en el 55% y parcial en el 27% de los participantes al cabo de 2 años de tratamiento, si bien los datos para seguimientos más prolongados son limitados. De hecho, no se conoce la duración de la supresión de estas bandas una vez interrumpida la administración de natalizumab. Además, no se ha aclarado si la respuesta humoral intratecal se correlaciona con la eficacia clínica de este fármaco u otros agentes para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Conclusiones

Si bien la respuesta humoral intratecal es reconocida como un sello distintivo de la esclerosis múltiple, su

especificidad es variable. El estado de las bandas oligoclonales al inicio del tratamiento inmunomodulador se vinculó con la respuesta al tratamiento y, su ausencia, con un curso de la enfermedad relativamente benigno, según las investigaciones publicadas.

La ausencia de las bandas al cabo del tratamiento con cladribina se asoció con una discapacidad neurológica más leve, hallazgo que sugiere que la supresión de la respuesta humoral intratecal podría ser un marcador objetivo de respuesta terapéutica. Sin embargo, la relevancia clínica de la desaparición de estas bandas en relación con el curso de la enfermedad resta por dilucidarse, por lo que se requieren otros estudios longitudinales que incluyan a un mayor número de participantes para investigar esta cuestión.

Según sus autores, este trabajo aporta indicios de que la reconstitución inmune provocada por la cladribina produce una supresión de larga duración de la respuesta humoral intratecal, observación que indicaría la presencia de un mecanismo adicional para la potenciación de su efecto terapéutico sobre la progresión de la EMRR.

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. Tratamiento con Cladribina** 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. Impreso en la República Argentina, julio de 2019. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.