

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

2

Tratamiento con Cladribina

La Cladribina Oral Disminuye la Progresión de la Discapacidad en la Esclerosis Múltiple con Recaídas

University of Siena, Siena; University of
Genoa, Génova, Italia

Beneficios de la Cladribina en Pacientes con Esclerosis Múltiple

Barts and the London School of Medicine
and Dentistry, Londres, Reino Unido;
University Hospital Copenhagen,
Copenhague, Dinamarca; Université
de Lille, Lille, Francia

Utilidad de la Cladribina en Pacientes con Esclerosis Múltiple de Alto Nivel de Actividad

Barts and the London School of Medicine
and Dentistry, Londres, Reino Unido;
University of Copenhagen, Copenhague,
Dinamarca; Université de Lille, Lille, Francia

MERCK

Fuente: Multiple Sclerosis Journal 24(2):222-226, Feb 2018

Autores: De Stefano N, Giorgio A, Sormani M y colaboradores

Institución: University of Siena, Siena; University of Genoa, Génova, Italia

Traducción textual: La Reducción en la Progresión de la Atrofia Cerebral se Asocia con Menor Riesgo de Avance de la Discapacidad en Pacientes con Esclerosis Múltiple con Recaídas Tratados con Cladribina Oral

Título: Reduced Brain Atrophy Rates are Associated with Lower Risk of Disability Progression in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Treated with Cladribine Tablets



La Cladribina Oral Disminuye la Progresión de la Discapacidad en la Esclerosis Múltiple con Recaídas

En el estudio CLARITY, los pacientes con esclerosis múltiple progresiva tratados con cladribina oral durante 2 años mostraron una tasa anualizada de atrofia cerebral significativamente menor que los pacientes que recibieron un placebo.

Introducción y objetivos

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), que se asocia con discapacidad progresiva. La característica anatomopatológica de la EM es la lesión desmielinizante focal, aunque se cree que existe daño difuso del SNC. La neurodegeneración progresiva lleva a atrofia cerebral. La resonancia magnética (RMN) cerebral tiene la capacidad de evaluar la pérdida de volumen cerebral, un marcador representativo del daño tisular difuso. Los estudios con RMN seriadas han mostrado que la pérdida del volumen cerebral comienza en los estadios iniciales de la EM, y parece correlacionarse con la discapacidad física y con el deterioro cognitivo. Estudios recientes han comprobado que algunos tratamientos farmacológicos específicos pueden reducir el ritmo de pérdida de volumen cerebral en la EM con remisiones y recaídas (EMRR).

Los autores de esta investigación llevaron a cabo un análisis exploratorio de los pacientes participantes del estudio CLARITY (*CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally*), mediante un ensayo clínico multicéntrico de fase III, con doble enmascaramiento y controlado por un placebo, sobre pacientes con EMRR tratados con cladribina oral durante 2 años (un tratamiento de 2 semanas por año).

El objetivo de este estudio fue evaluar la pérdida de volumen cerebral en el transcurso de los 2 años de tratamiento y la asociación de esta pérdida con la progresión de la discapacidad.

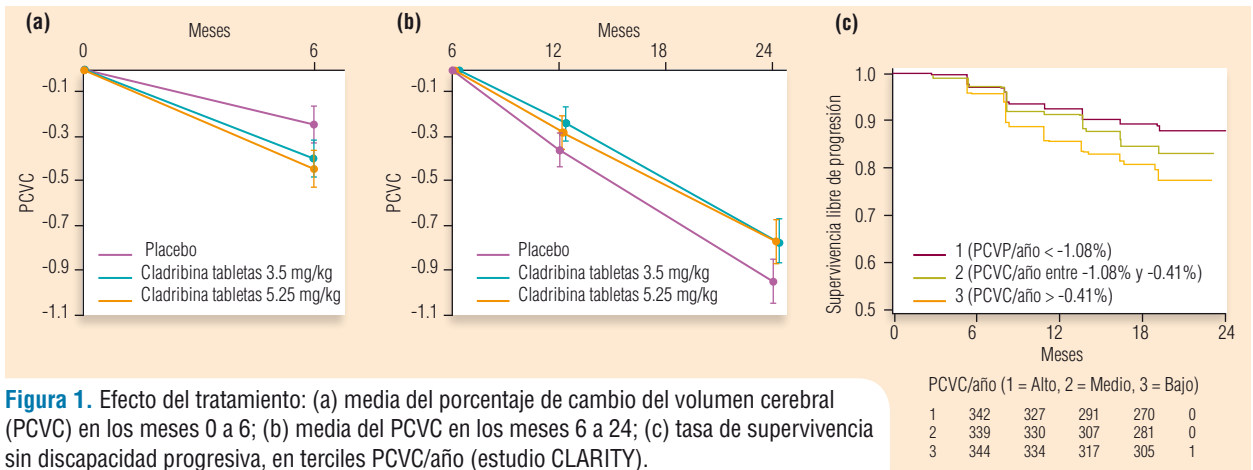
Pacientes y métodos

En el estudio CLARITY, los pacientes con EMRR fueron asignados en forma aleatoria, en una relación 1:1:1, para recibir cladribina oral (3.5 mg/kg o 5.25 mg/kg) o un placebo por 2 años. Se obtuvieron RMN antes de comenzar el estudio, a los 6 meses, a los 12 meses y a los 24 meses. Las mediciones del volumen cerebral analizadas en este estudio fueron obtenidas mediante un programa estandarizado (SIENA: *Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy*). Los datos entre los meses 0 y 6 fueron excluidos para evitar la influencia de la aceleración paradójica de la pérdida de volumen cerebral al comenzar un tratamiento antiinflamatorio, fenómeno conocido como “pseudatrofia”.

Los porcentajes de cambios en el volumen cerebral entre los meses 6 y 24 fueron comparados entre los grupos con un modelo de análisis de la varianza (ANOVA). Los resultados se expresan como porcentaje anualizado de cambio del volumen cerebral (PCVC/año). Se analizó la correlación entre el PCVC/año y la progresión de la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) mediante un modelo de riesgo instantáneo proporcional de Cox, ajustado para los efectos del tratamiento. Los resultados se expresan como *hazard ratios* (HR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

De los 1326 pacientes originales del estudio CLARITY, en el presente trabajo se incluyeron los datos de 1025 pacien-



tes (77.3%). Este grupo incluía pacientes que habían recibido cladribina a 3.5 mg/kg ($n = 336$), pacientes que recibieron cladribina a 5.25 mg/kg ($n = 351$) y pacientes que recibieron un placebo ($n = 338$).

El PCVC estuvo significativamente reducido en los pacientes tratados con cladribina a 3.5 mg/kg ($-0.77\% \pm 0.94\%$, $p = 0.02$, $n = 336$) y en el grupo que recibió cladribina a 5.25 mg/kg ($-0.77\% \pm 0.95\%$, $p = 0.02$, $n = 351$), en comparación con los pacientes que recibieron el placebo ($-0.95\% \pm 1.06\%$, $n = 338$). Cuando se analizó el subgrupo de pacientes que presentaron al inicio lesiones cerebrales que reforzaban con gadolinio en las RMN, el PCVC entre los meses 6 y 24 no difirió significativamente entre los 3 grupos (cladribina 3.5 mg/kg: $-0.92\% \pm 1.02\%$, $n = 110$; cladribina 5.25 mg/kg: $-1.00\% \pm 1.08\%$, $n = 115$; placebo: $-0.97\% \pm 0.97\%$, $n = 106$). Cuando los datos del grupo completo de pacientes se analizó, el PCVC/año promedio (entre el mes 6 y el mes 24) fue significativamente menor en los pacientes tratados con cladribina oral a 3.5 mg/kg ($-0.56\% \pm 0.68\%$, $p = 0.010$, $n = 336$) y con cladribina oral a 5.25 mg/kg ($-0.57\% \pm 0.72\%$, $p = 0.019$, $n = 351$), en comparación con los pacientes que recibieron un placebo ($-0.70\% \pm 0.79\%$, $n = 338$). El riesgo de progresión de la discapacidad fue significativamente menor en los pacientes tratados con cladribina a 3.5 mg/kg (HR = 0.63, IC 95%: 0.438 a 0.894; $p = 0.01$) y con cladribina a 5.25 mg/kg (HR = 0.58, IC 95%: 0.406 a 0.833; $p = 0.003$), en comparación con el grupo placebo. Después de ajustar por el grupo de tratamiento, el PCVC/año mostró una correlación significativa con la probabilidad acumulada de progresión de la discapacidad (HR = 0.67, IC 95%: 0.571 a 0.787; $p < 0.001$). Al analizar los pacientes por los terciles de sus PCVC/año, el tercil con menor pérdida de volumen cerebral mostró la tasa más alta de pacientes libres de progresión de la discapacidad a los 24 meses (89%), mientras que el tercil con mayor pérdida del volumen cerebral mostró la tasa más baja de pacientes libres de progresión de la discapacidad (79%).

Discusión y conclusiones

En el estudio CLARITY, los pacientes con EM progresiva tratados con cladribina oral durante 2 años mostraron una tasa anualizada de atrofia cerebral significativamente menor que los pacientes que recibieron un placebo. Este estudio tuvo hallazgos similares a investigaciones previas que también mostraron una reducción del ritmo de atrofia cerebral con otros tratamientos modificadores de la enfermedad, lo que para los autores brinda mayor evidencia de que la estrategia terapéutica debe estar dirigida no solo a la inflamación focal, sino también al daño cerebral difuso y a la neurodegeneración que ocurre en el curso de la EM. Los antiinflamatorios utilizados para el tratamiento de la EM se han asociado con el fenómeno de la aceleración paradójica de la atrofia cerebral al iniciar el tratamiento (pseudatrofia), por lo que se excluyeron del análisis los datos de los primeros 6 meses del estudio CLARITY. Los autores indican que los mecanismos de la pseudatrofia con el tratamiento no están aún aclarados, como así tampoco el tiempo de persistencia del fenómeno, que podría superar un año y que podría explicar la magnitud relativamente pequeña del efecto de la cladribina. Es probable que tiempos de seguimiento superiores a 2 años puedan contribuir a aclarar este punto.

El PCVC/año, por otra parte, puede tener valor pronóstico para discriminar aquellos pacientes que presentarán progresión de la discapacidad en el largo plazo. En el presente estudio se encontró una fuerte correlación entre el PCVC/año y la progresión de la discapacidad. Los pacientes con menor atrofia cerebral tuvieron la probabilidad más alta de permanecer sin progresión de la discapacidad, y viceversa.

En conclusión, la cladribina oral administrada en ciclos cortos anuales, durante 2 años, en pacientes con EMRR, reduce significativamente la progresión de la atrofia cerebral, en comparación con un placebo. La reducción de los fenómenos atróficos y neurodegenerativos se asoció con menor riesgo de progresión de la discapacidad.

Fuente: Multiple Sclerosis Journal 24(12):1594-1604, Oct 2018

Autores: Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Vermersch P y colaboradores

Institución: Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Londres, Reino Unido; University Hospital Copenhagen, Copenhague, Dinamarca; Université de Lille, Lille, Francia

Traducción textual: Seguridad y Eficacia de los Comprimidos de Cladribina en Pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente: Resultados del Estudio Aleatorizado de Extensión CLARITY

Título: Safety and Efficacy of Cladribine Tablets in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized Extension Trial of the CLARITY Study



Beneficios de la Cladribina en Pacientes con Esclerosis Múltiple

La cladribina es una droga que posee un esquema simple de administración y resulta eficaz y segura en pacientes con esclerosis múltiple resistente recurrente. Además, las características del fármaco favorecen el cumplimiento del tratamiento.

Introducción y objetivos

La cladribina es una droga que actúa sobre el perfil enzimático de quinasas y fosfatasas empleada con el fin de reducir el nivel de linfocitos T y B. Su administración tiene lugar por vía oral y no afecta en forma significativa a los neutrófilos y monocitos, entre otras células asociadas con la inmunidad innata. El estudio *Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally* (CLARITY) se llevó a cabo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR), quienes recibieron placebo o 1 o 2 dosis acumuladas de cladribina durante un período de un año. Cada dosis generó un beneficio significativo en términos de índices de recaídas, progresión y resultados de la evaluación mediante resonancia magnética (RMN). En el presente artículo, los autores informaron los resultados del estudio CLARITY *Extension*, llevado a cabo con el fin de evaluar la seguridad, la tolerabilidad y los beneficios clínicos del tratamiento con cladribina en comprimidos de 3.5 mg/kg en pacientes con EMRR que habían completado el estudio CLARITY. En este caso, se evaluaron los resultados luego de 2 años de seguimiento posterior a la finalización del trabajo original, también de 2 años de duración. En consecuencia, se comparó el tratamiento con 2 años de cladribina administrado en el estudio original, seguido por la administración de placebo o cladribina durante 2 años adicionales. Asimismo, se comparó el tratamiento temprano frente al tratamiento tardío, al incluir pacientes que habían recibido placebo durante 2 años, seguidos por el tratamiento con cladribina durante 2 años adicionales.

Pacientes y métodos

Participaron pacientes que habían completado los 2 años de duración del estudio CLARITY, con parámetros hematológicos normales dentro de los primeros 28 días de la primera dosis de cladribina. Los pacientes incluidos en el estudio CLARITY *Extension* fueron distribuidos en forma aleatoria, con lo cual se conformaron 4 grupos. El grupo CP 3.5 mg/kg recibió cladribina 3.5 mg/kg en el estudio CLARITY y placebo en el estudio CLARITY *Extension*. El grupo CP 5.25 mg/kg recibió cladribina 5.25 mg/kg en el estudio CLARITY y placebo en el estudio CLARITY *Extension*. El grupo CC 7 mg/kg recibió cladribina 3.5 mg/kg en el estudio CLARITY y cladribina 3.5 mg/kg en el estudio CLARITY *Extension*. El grupo CC 8.75 mg/kg recibió cladribina 5.25 mg/kg en el estudio CLARITY y cladribina 3.5 mg/kg en el estudio CLARITY *Extension*. Finalmente, el grupo PC 3.5 mg/kg recibió placebo en el estudio CLARITY y cladribina 3.5 mg/kg en el estudio CLARITY *Extension*.

La seguridad del tratamiento fue evaluada mediante análisis de laboratorio y valoración de los eventos adversos. Todos los pacientes que recibieron cladribina durante el estudio de extensión lo hicieron en dosis acumulativas de 3.5 mg/kg, administradas las semanas 1, 5, 48 y 52. Luego, se aplicó una fase de seguimiento suplementario de 24 semanas durante la cual los pacientes no recibieron tratamiento con cladribina, pero podían recibir un tratamiento modificador de la enfermedad. Los parámetros de evaluación considerados incluyeron el índice anual de recaídas, la proporción de pa-

Tabla 1. Resumen de los parámetros de eficacia clínica.

	CP 3.5 mg/kg (n = 98)	CP 5.25 mg/kg (n = 92)	CC 7 mg/kg (n = 186)	CC 8.75 mg/kg (n = 186)	PC 3.5 mg/kg (n = 244)
Índice anualizado de recaídas (IC 97.5%)	0.15 (0.09, 0.21)	0.13 (0.08, 0.19)	0.10 (0.06, 0.13)	0.12 (0.08, 0.16)	0.10 (0.07, 0.13)
Proporción de pacientes libres de recaídas, n (%)	68 (75.6)	61 (75.3)	134 (81.2)	132 (76.7)	180 (79.6)
Proporción de pacientes que permanecieron libres de progresión durante 3 meses, confirmada mediante la EDSS, n (%)	71 (72.4)	72 (78.3)	144 (77.4)	142 (76.3)	185 (75.8)

CP 3.5 mg/kg: cladribina 3.5 mg/kg en el estudio CLARITY, seguido por placebo en el estudio CLARITY *Extension*; CP 5.25 mg/kg: cladribina 5.25 mg/kg en el estudio CLARITY, seguido por placebo en el estudio CLARITY *Extension*; CC 7 mg/kg: cladribina 3.5 mg/kg en el estudio CLARITY seguido por cladribina 3.5 mg/kg en el estudio CLARITY *Extension*; CC 8.75 mg/kg: cladribina 5.25 mg/kg en el estudio CLARITY seguido por cladribina 3.5 mg/kg en el estudio CLARITY *Extension*; PC 3.5 mg/kg: placebo en el estudio CLARITY seguido por cladribina 3.5 mg/kg en el estudio CLARITY *Extension*; IC: intervalo de confianza; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*.

Los datos se expresan como valores medios (desviación estándar [DE]), a menos que se aclare lo contrario. La información correspondiente al estudio CLARITY *Extension* incluida en la tabla cubre el período a doble ciego de 96 semanas y el período suplementario de seguimiento de 24 semanas (incluido el intervalo entre los períodos).

cientes libres de recaídas, el tiempo transcurrido hasta la primera recaída y el tiempo transcurrido hasta la progresión, evaluada mediante la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS).

Resultados

Participaron 867 pacientes, 806 de los cuales fueron distribuidos para integrar uno de los grupos conformados durante la fase de extensión. El resto de los participantes fueron incluidos en la fase de extensión destinada a evaluar la seguridad del tratamiento. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la aparición de eventos adversos. La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados. El 1.4% de los pacientes discontinuaron el estudio debido a cuestiones de tolerabilidad. La frecuencia de leucopenia y linfopenia durante la fase de extensión fue mayor entre los pacientes que recibieron cladribina en comparación con los que recibieron placebo. La administración de cladribina 3.5 mg/kg en ambos estudios se asoció con un índice de discontinuación relacionado con la aparición de linfopenia y con una incidencia de dicho cuadro elevada, en comparación con lo observado en los pacientes que recibieron placebo en el primer estudio y cladribina en el estudio de extensión.

La disminución del nivel de plaquetas fue infrecuente y, en general, de bajo nivel de gravedad. El 11.7% de los pacientes presentaron uno o más eventos adversos graves como infecciones y trastornos gastrointestinales. Todos los grupos presentaron linfopenia grado 3 o mayor. No se observaron casos de linfopenia grado 4 en los grupos CP 3.5 o 5.25 mg/kg. Los grupos tratados con cladribina en ambos estudios presenta-

ron la incidencia más elevada de linfopenia de grado mayor o igual a 3, así como el período más prolongado hasta la recuperación hacia linfopenias de grado 0 o 1 durante la etapa de extensión. No se observó una asociación clara entre la dosis de cladribina y la incidencia de infecciones. No obstante, el índice de infección provocada por el virus herpes zóster fue mayor en el grupo CC 8.75 mg/kg en comparación con el resto de los grupos.

El índice anual de recaídas fue similar entre los grupos incluidos en la fase de extensión. Asimismo, no se observaron diferencias entre los grupos al evaluar la proporción de pacientes que no presentaron recaídas. Tampoco se registraron diferencias significativas entre los grupos al evaluar el tiempo transcurrido hasta la primera recaída. La proporción de pacientes que no presentaron progresión ante la aplicación de la escala EDSS no difirió entre los grupos. La evaluación del efecto longitudinal de la cladribina en términos de índice anual de recaídas sólo arrojó diferencias entre el primer y segundo estudio al evaluar a los pacientes incluidos en el grupo PC 3.5 mg/kg. En este caso, se observó una disminución significativa del índice de recaídas en los pacientes que recibieron placebo en el estudio CLARITY y cladribina en el estudio de extensión.

Discusión

Los resultados obtenidos permiten indicar un nivel comparable de seguridad y tolerabilidad ante el uso de cladribina entre lo observado en el estudio CLARITY *Extension* y lo hallado en el estudio CLARITY. La linfopenia fue el evento adverso más frecuente y generó la mayoría de las discontinuaciones, en coinci-

dencia con lo hallado en investigaciones anteriores. La mayoría de los casos de linfopenia observados durante la fase de extensión fueron leves o moderados. En el resto de los casos, la mayoría de los pacientes presentaron linfopenia de grado 3. Además, la mayoría de los pacientes que presentaron linfopenia de grado 3 o mayor, se recuperaron y alcanzaron un grado 0 a 1 al final de la fase de extensión. El porcentaje de pacientes con linfopenia de grado 3 o mayor y el tiempo transcurrido hasta su recuperación aumentaron junto con la dosis acumulada de cladribina. La incidencia de trombocitopenia ante el tratamiento con cladribina en el estudio CLARITY *Extension* fue baja y no difirió frente a lo observado en el estudio CLARITY.

No se observaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva durante el estudio. Tampoco se halló un tipo de tumor especial con etiología en común, ni neoplasias sanguíneas asociadas con la inmunosupresión. En 1.4% de los pacientes presentó un tumor inespecífico o específico. Los resultados no difieren significativamente frente a lo hallado en otros estudios. Puede indicarse que la incidencia de neoplasias entre los pacientes tratados con cladribina no supera lo esperado para la población general. Es necesario contar con más estudios que permitan excluir factores potenciales de confusión y definir con precisión el riesgo de neoplasias ante la administración de otras drogas.

En el estudio CLARITY, el grupo placebo presentó un aumento del índice anual de recaídas, una disminución del índice de ausencia de recaídas y un aumento de la progresión ante la aplicación de la EDSS, en comparación con los pacientes que recibieron cladribina.

Esto indica la importancia del tratamiento oportuno con cladribina. Los resultados del estudio CLARITY *Extension* indicaron que la administración de cladribina durante un período de 2 años, seguido por un período de igual duración en el cual se administró placebo, se asoció con una respuesta clínica duradera. Es decir, la respuesta alcanzada al final del primer estudio se mantuvo durante la fase de extensión. No se observó un aumento de la actividad de la enfermedad una vez interrumpido el tratamiento, a diferencia de lo observado ante el uso de otras drogas. Es decir, la discontinuación de la cladribina no se asoció con un efecto rebote. La eficacia se mantuvo durante períodos prolongados, de hasta 6.5 años desde el inicio del estudio CLARITY. Esto refleja los beneficios brindados por el mecanismo de acción de la cladribina.

Entre las limitaciones del estudio de extensión, los autores mencionaron que la cantidad de pacientes fue baja. Además, el tiempo transcurrido entre ambos estudios fue variable. De todos modos, el perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad del tratamiento fue aceptable, tanto en el presente estudio como en investigaciones anteriores. Los análisis de eficacia llevados a cabo permiten indicar que los beneficios clínicos de la cladribina persisten más allá de 2 años, en tanto que la administración de la droga luego de 2 años de tratamiento no generó un beneficio incremental significativo.

Las ventajas de la cladribina incluyen la duración breve del tratamiento y el perfil favorable de riesgos y beneficios. Esto favorece el cumplimiento terapéutico, lo cual es fundamental en pacientes con esclerosis múltiple.

Fuente: Multiple Sclerosis Journal 25(6):819-827, 2019
Autores: Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Vermersch P y colaboradores
Institución: Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Londres, Reino Unido; University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; Université de Lille, Lille, Francia
Traducción textual: Eficacia de los Comprimidos de Cladribina en Subgrupos de Pacientes con Esclerosis Múltiple Recidivante de Alto Nivel de Actividad: Un Análisis Post Hoc del Estudio CLARITY
Título: Efficacy of Cladribine Tablets in High Disease Activity Subgroups of Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: A post hoc Analysis of the CLARITY Study



Utilidad de la Cladribina en Pacientes con Esclerosis Múltiple de Alto Nivel de Actividad

El uso de cladribina en pacientes con esclerosis múltiple que presentan una enfermedad de alto nivel de actividad, se asocia con una respuesta clínica especialmente elevada, observable mediante resonancia magnética.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico, especialmente al considerar la respuesta al tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad. Tanto las recaídas como la actividad de la enfermedad constatada mediante resonancia magnética (RMN) predicen un pronóstico desfavorable en pacientes con EM. Además, la evaluación mediante RMN permite valorar la respuesta al tratamiento y la probabilidad de empeoramiento clínico. La elección del esquema terapéutico requiere una valoración de los riesgos y beneficios de las drogas. De acuerdo con los resultados del estudio CLARITY, los comprimidos de cladribina resultan eficaces en pacientes con EM recidivante. En el estudio se demostró que la administración de dos esquemas semanales breves de tratamiento al inicio de los meses 1 y 2 de cada año, brindó beneficios clínicos a largo plazo. Los pacientes con EM recidivante presentan un índice de progresión alto debido a la actividad elevada de la enfermedad. De acuerdo con los criterios elaborados por la *European Medicines Agency* (EMA), los pacientes con EM de alto nivel de actividad presentan un cuadro remitente recidivante, grave, de evolución rápida. El cuadro se define en presencia de 2 o más recaídas incapacitantes en un lapso de 1 año, y 1 o más lesiones positivas para gadolinio (Gd+) o un aumento significativo de la carga de lesiones, en comparación con lo hallado en una evaluación anterior reciente. De todos modos, la aplicación de dichos criterios depende de la disponibilidad de evaluaciones. Además, no existe un consenso para la identificación de los

pacientes con EM que presentan una enfermedad de alto nivel de actividad. En el presente estudio, los autores analizaron de manera retrospectiva la información relacionada con las recaídas que tuvieron lugar durante el año anterior al inicio del estudio CLARITY, así como los resultados de la evaluación inicial efectuada mediante RMN. La enfermedad de alto nivel de actividad se definió de acuerdo con el índice de recaídas o mediante la combinación del índice de recaídas y la respuesta inadecuada al tratamiento, evaluada mediante RMN. El objetivo de los autores fue describir dos definiciones clínicamente relevantes de los pacientes con EM de alto nivel de actividad y evaluar la utilidad de dichas definiciones.

Pacientes y métodos

El estudio CLARITY se llevó a cabo en pacientes de ambos sexos, de 18 a 65 años, con esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR). Los participantes fueron distribuidos en iguales proporciones para recibir cladribina 3.5 mg/kg o 5.25 mg/kg o placebo. Dado que tanto las recaídas como las lesiones observadas mediante RMN influyen sobre el empeoramiento del cuadro clínico, los criterios de enfermedad de alto nivel de actividad fueron aplicados en forma retrospectiva con el fin de identificar a los pacientes y analizar la respuesta al tratamiento. En el presente estudio solo se evaluaron los pacientes que recibieron cladribina en dosis de 3.5 mg/kg o placebo, debido a que dicho esquema se asoció con un mejor perfil de eficacia y tolerabilidad.

La enfermedad de alto nivel de actividad fue definida mediante la aplicación de dos criterios. En el primer caso, que

permitió identificar al subgrupo con alta actividad por recaídas (AAR), se incluyeron los pacientes que presentaron 2 o más recaídas durante el año anterior al inicio del estudio, sin importar el tratamiento con una droga modificadora de la enfermedad. En el segundo subgrupo, se incluyeron los pacientes con AAR y aquellos con enfermedad activa en tratamiento (EAT), definida en presencia de 1 o más recaídas durante el año anterior al inicio del estudio, durante el tratamiento con otras drogas modificadoras de la enfermedad y una o más lesiones Gd+ en T1 o 9 o más lesiones en T2. Como resultado, se conformaron los grupos AAR y AAR+EAT.

La utilidad de los criterios para definir la actividad de la enfermedad en el grupo placebo fue evaluada en términos de índice anualizado de recaídas (ARR; *annualised relapse rate*), tiempo transcurrido hasta la primera recaída y tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del resultado de la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). El efecto del tratamiento con cladribina fue evaluado en la población general de pacientes, en los subgrupos AAR y AAR+EAT y en los subgrupos correspondientes no-AAR y no-AAR+EAT. Los análisis fueron *post hoc*. El tiempo transcurrido hasta la aparición de una recaída o el empeoramiento de la EDSS fue analizado mediante un modelo de riesgo proporcional de Cox y estimaciones de Kaplan-Meier. La proporción de pacientes que alcanzaron los pará-

metros predefinidos fue analizada mediante un modelo de regresión logística. La cantidad acumulada de lesiones se evaluó mediante un modelo de regresión binomial.

Resultados

Los pacientes incluidos en los subgrupos AAR y AAR+EAT presentaron una enfermedad de menor duración, en comparación con aquellos sin enfermedad de alto nivel de actividad y con la población general de pacientes. La eficacia del tratamiento fue analizada en 870 individuos que recibieron placebo o cladribina en dosis de 3.5 mg/kg. En el subgrupo de pacientes que recibieron placebo, el ARR fue superior en los subgrupos AAR y AAR+EAT en comparación con la población general de sujetos que recibieron placebo. Tanto el tiempo transcurrido hasta la primera recaída como el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del puntaje de la EDSS fueron inferiores entre los pacientes que recibieron placebo e integraron los subgrupos AAR y AAR+EAT. Este resultado coincide con el aumento de los índices de actividad de la enfermedad en pacientes identificados en forma retrospectiva mediante los criterios AAR y AAR+EAT. Puede indicarse que dichos criterios son de utilidad para la evaluación de la eficacia de la cladribina en dosis de 3.5 mg/kg en pacientes con enfermedad de alto nivel de actividad.

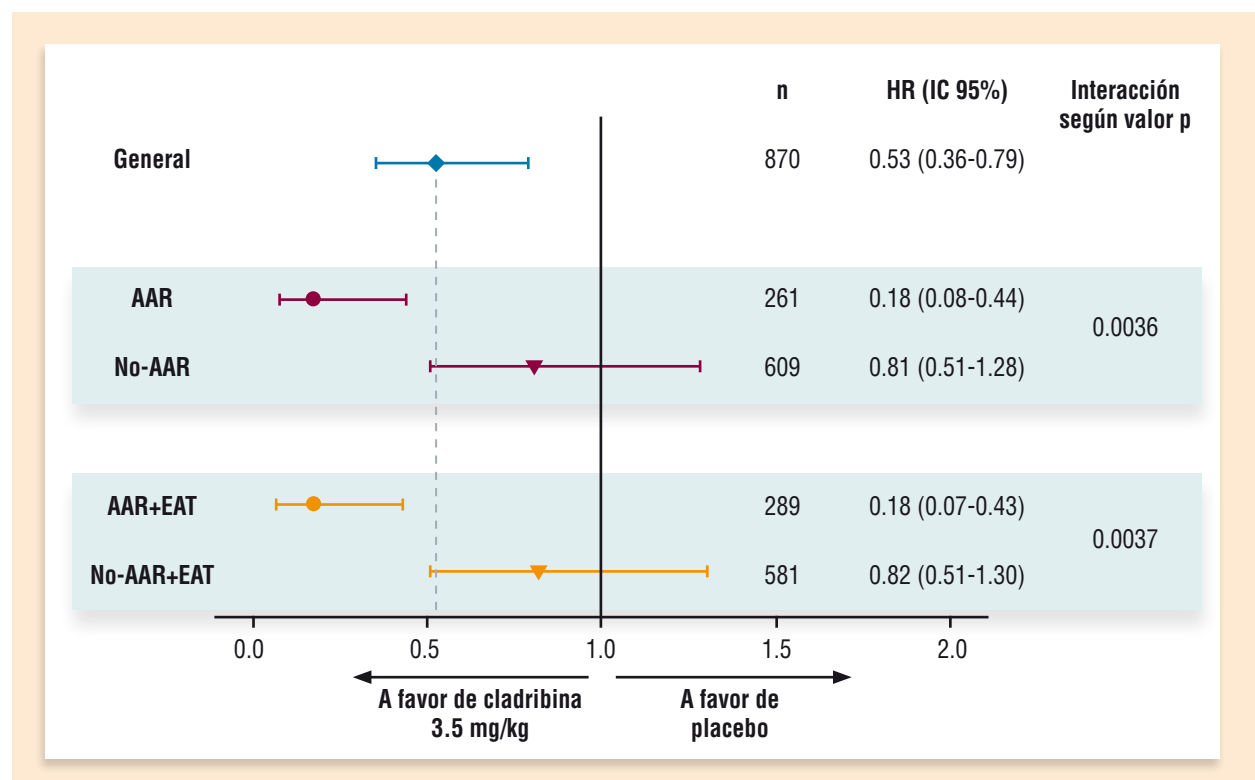


Figura 1. Cociente de riesgo (*hazard ratio*, HR) de empeoramiento del puntaje de la EPSS confirmado a los 6 meses, según el subgrupo de pacientes con enfermedad de alta actividad tratados con cladribina 3.5 mg/kg o placebo.

EDSS, *Expanded Disability Status Scale*; AAR, alta actividad por recaídas; AAR+EAT, alta actividad por recaídas + enfermedad activa en tratamiento.

De acuerdo con lo observado en la población general de participantes del estudio CLARITY, el tratamiento con cladribina en dosis de 3.5 mg/kg se asocia con una disminución del riesgo de empeoramiento del puntaje de la EDSS. Dicha disminución fue mayor en los subgrupos AAR y AAR+EAT en comparación con lo hallado en el grupo placebo. Los efectos de la cladribina en pacientes con enfermedad de alto nivel de actividad también tuvieron lugar ante la evaluación del empeoramiento del puntaje de la EDSS. En cuanto al ARR, el tratamiento con cladribina brindó ventajas en la población general de pacientes. El tratamiento también fue superior en los grupos de sujetos con enfermedad de alto nivel de actividad, en comparación con la población general de pacientes.

El riesgo de aparición de lesiones nuevas Gd+ en T1 entre los pacientes con enfermedad de alto nivel de actividad tratados con cladribina fue bajo. Lo mismo se observó ante la evaluación de las lesiones activas en T2 o de la combinación de lesiones. La valoración de la ausencia completa de enfermedad arrojó resultados más favorables para los pacientes con enfermedad de alto nivel de actividad, en comparación con lo observado entre aquellos sin enfermedad de alto nivel de actividad, aunque la diferencia no resultó significativa. Los subgrupos AAR y AAR+EAT no presentaron un perfil diferente de tolerabilidad ante la administración de cladribina en comparación con la población general de participantes.

Discusión

Es sabido que la actividad de la EM predice la evolución y el pronóstico del paciente. Por este motivo, resulta importante conocer los efectos de las drogas modificadoras de la enfermedad en pacientes que presentan una enfermedad de alto nivel de actividad con riesgo de pronóstico desfavorable a largo plazo. La evaluación de los efectos terapéuticos de las drogas mencionadas puede tener lugar mediante parámetros clínicos y RMN, que también son útiles para predecir el riesgo de empeoramiento.

En el presente estudio pudo observarse que la aplicación de los criterios para definir los grupos AAR y AAR+ EAT permite identificar a los pacientes con más

probabilidades de experimentar recaídas y empeoramiento del puntaje de la EDSS. La administración de cladribina en dosis de 3.5 mg/kg brindó beneficios tanto en la población general de pacientes como en aquellos con una enfermedad de alto nivel de actividad. El riesgo de empeoramiento disminuyó hasta un 82% entre los pacientes con enfermedad de alto nivel de actividad. También se observó una reducción significativa del riesgo de recaídas. La eficacia del tratamiento coincidió con un buen nivel de tolerabilidad. Resulta importante contar con opciones terapéuticas eficaces que no supongan un riesgo para los pacientes con EM que presentan una probabilidad elevada de recaídas y que posean un efecto terapéutico relativamente rápido. El uso de cladribina generó una disminución del ARR y tuvo un efecto de inicio temprano, sin importar las características de los pacientes. Las definiciones de AAR y AAR+ EAT permitieron identificar a los pacientes incluidos en el grupo placebo que presentan un riesgo elevado de recaídas o empeoramiento del puntaje de la EDSS, en coincidencia con observaciones efectuadas en estudios anteriores. El uso de dichas definiciones brinda una herramienta de evaluación estructurada y sistemática para evaluar los efectos de la cladribina en pacientes con un riesgo elevado de empeoramiento y podría tener lugar en la práctica clínica.

Conclusión

La aplicación de criterios específicos permite indicar que el uso de cladribina en pacientes con EM que presentan una enfermedad de alto nivel de actividad se asocia con una respuesta clínica y observable mediante RMN especialmente elevada, en comparación con lo hallado en la población general de pacientes con EM incluidos en el estudio. La mejoría fue significativa en términos de tiempo transcurrido hasta la aparición de discapacidad y se asoció con un nivel de tolerabilidad adecuado. Puede indicarse que el tratamiento con comprimidos de cladribina en dosis de 3.5 mg/kg tiene un perfil aceptable de eficacia y tolerabilidad en pacientes con EM de alto nivel de actividad. La droga resulta eficaz, sin importar el nivel de actividad de la EM.

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