

Cambios de tratamiento en pacientes con formas remitentes-recurrentes de Esclerosis Múltiple. Consideraciones y recomendaciones de la National Multiple Sclerosis Society.

La pasada década ha sido testigo de la introducción de una serie de agentes modificadores de la enfermedad como terapias racionales para alterar el curso de la esclerosis múltiple (EM). Esta aceptación general en las formas remitentes-recidivantes (RR) de EM es basada en adecuadas evidencias de Clase I derivadas de ensayos clínicos que se utilizaron para obtener la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA). Así, se han ido incorporando como terapias diferentes formulaciones de interferon beta (interferon beta 1-a, Avonex y Rebif; e interferon beta-1b, Betaferon), acetato de glatiramero (Copaxone) y mitoxantrone (Novantrone).

La evidencia que apoyaba el uso del tratamiento inmunomodulador con interferon beta y acetato de glatiramer ha sido revisada en una práctica guía publicada por la Academia Americana de Neurología. Los datos a favor de la aprobación del tratamiento con mitoxantrone fueron publicados en 2002. Desafortunadamente, si bien todas estas terapias representan avances en el tratamiento de la EM, ninguna es completamente efectiva.

Los ensayos clínicos que fueron realizados con estos fármacos muestran que solo un limitado número de pacientes estuvieron libres de actividad de la enfermedad durante la duración del estudio, siendo esta proporción solo modestamente mayor que la encontrada en el brazo placebo de los mismos, y que para la mayoría el tratamiento fue solo parcialmente efectivo en controles clínicos y de RM, por tanto solo pueden ser considerados agentes parcialmente efectivos.

Esta realidad suscita el difícil problema de la identificación de una respuesta subóptima o un tratamiento fallido en un caso individual, y una vez identificado, lleva a la consideración de las vías apropiadas para tratamientos alternativos. Deplorablemente, los datos primarios para recomendaciones basadas en la evidencia de este importante problema no existen y se decidió recurrir al asesoramiento médico de algunos expertos para ayudar a la toma de decisión a la hora de afrontar un posible cambio de tratamiento.

La meta de los actuales tratamientos modificadores de la enfermedad en EM es prevenir adicionales discapacidades, no la recuperación de los déficits existentes. Es fundamental definir con precisión los objetivos que se esperan obtener para valorar la eficacia de un tratamiento determinado; en las formas RR de EM, éstos incluyen los brotes (los cuales por sí mismos son de preocupación y especial importancia para el paciente), y la actividad aguda subclínica monitorizada por RM. Si bien, mientras que ambos parámetros probablemente contribuyen a la discapacidad en un determinado plazo, ninguno es claramente correlacionable con la acumulación de ésta, pero en los ensayos clínicos actuales tanto la tasa de brotes como la aparición y acumulación de nuevas lesiones en RM son las medidas de resultado más fácilmente disponibles para el clínico a la hora de considerar una respuesta subóptima al fármaco o un tratamiento fallido. En la EM-RR los episodios de déficit neurológico ocurren de forma relativamente infrecuente, haciendo inverosímil que la falta de respuesta al tratamiento se pueda declarar con una mínima seguridad tras unos pocos meses de tratamiento.

El concepto de “terapia de rescate” (por ejemplo con mitoxantrona) es engañoso al aplicarlo a la esclerosis múltiple, ya que se presupone que una respuesta subóptima o un tratamiento fallido con el anterior fármaco puede ser claramente definido e identificado en un determinado paciente, incluso pensando que éstos conceptos derivan de los resultados de datos agrupados divulgados en ensayos clínicos relevantes. Se ha de asumir que la terapia de rescate puede implicar un aumento de los efectos tóxicos y ser sólo parcialmente efectiva para la mayoría de los pacientes, sin embargo ha de plantearse la relación riesgo-beneficio en un determinado paciente en función de su evolución. La

terapia de rescate también lleva implícito un sentido de urgencia, un paso que si no es tomado de manera expeditiva puede llevar a un daño irremediable dada la importante actividad que viene mostrando la enfermedad recientemente a pesar del tratamiento, previéndose por tanto una inminente discapacidad que plantea un tratamiento más agresivo.

Sin embargo, los predictores altamente relacionados con la discapacidad en EM permanecen aún por identificar. Actualmente no está claro en que medida la efectividad de los tratamientos aprobados para la EM refleja una respuesta parcial de todos los pacientes tratados, o una compleja mezcla de respuestas completas, parciales y ausentes dentro del estudio de cohortes, ni tampoco es apreciable si la falta de respuesta o la respuesta parcial a un tratamiento puede desarrollarse con el tiempo. También ha de tenerse en cuenta que una falta de adherencia al tratamiento por dificultad del paciente para hacer frente a los efectos adversos del mismo o bien por una falta de cumplimiento no puede considerarse estrictamente un fallo en la eficacia del fármaco. Por lo tanto no es fácil demostrar adecuadamente la respuesta a un tratamiento inmunomodulador y podría ser más adecuado recurrir por ello a una terapia alternativa (interferon o glatiramer acetato), más que a una terapia de rescate.

Se pueden considerar posibles marcadores de tratamiento fallido los brotes de la enfermedad, la discapacidad acumulada y la actividad en RM. En los ensayos clínicos recientes son probablemente los tres parámetros fundamentales a la hora de valorar la eficacia del fármaco en estudio.

De los estudios previos se extrae que los inmunomoduladores aprobados para el tratamiento de la EM disminuyen las recaídas en cerca del 30% frente al grupo placebo. Mientras que en todos estos estudios la disminución de los brotes durante los mismos comparada con los que venían teniendo en los 2-3 años previos es proporcionalmente mayor en pacientes bajo tratamiento activo, ésta disminución es también sustancial en los controles. Esto puede ser explicado por una definición más rigurosa y objetiva de los brotes una vez dentro del ensayo. Por tanto, si el número de brotes continua siendo similar en el tiempo a los que venía teniendo previamente al ensayo es motivo de preocupación (en la práctica esto es posiblemente más difícil de discernir). A menudo sucede que hay presión para determinar si un simple brote refleja que el tratamiento es fallido sin importar el tiempo de tratamiento; también hay presión a la hora de iniciar un tratamiento precozmente en el curso de la enfermedad, lo cual lleva a que los pacientes tratados hayan tenido pocos o incluso un solo brote antes de iniciar el ensayo clínico. Sin embargo, declarar un tratamiento fallido basándose en un único brote de la enfermedad no está justificado, basándose en la eficacia conocida de estos agentes, ni es razonable llegar a esta conclusión tras unos pocos meses de iniciado el tratamiento.

Se ha acogido la escala Expanded Disability Status Scale (EDSS) en los ensayos clínicos modernos como la mejor forma de medir la discapacidad neurológica. A pesar de su complejidad y defectos, la EDSS es fácil de aplicar en la práctica diaria y se ha mostrado superior a otras escalas de medición, por lo que es general su uso y puede ayudar al clínico a una mejor comprensión de posibles tratamientos fallidos basados en la evidencia de ensayos clínicos. El cambio en la EDSS ligado a un ataque agudo sólo mide la severidad del brote, pudiendo recuperarse espontáneamente antes de tres-seis meses con o sin tratamiento con corticosteroides, no debe ser usado de forma aislada para determinar una respuesta subóptima o un tratamiento fallido. Sin embargo un incremento anual de la EDSS de un punto desde una puntuación previa entre 3.0-5.0, o un incremento de 0.5 desde una puntuación previa mayor o igual a 6.0 o mayor en ausencia de ataques agudos debe ser tomada en cuenta, pudiendo indicar que el paciente está pasando de una forma de EM-RR a una forma secundaria progresiva (SP) de la enfermedad o bien que un paciente que ya estaba con forma SP tiene sólo una respuesta parcial al tratamiento. La medida de cambios de la EDSS en rangos bajos de la misma (<3.0) es demasiado variable para ser usado de forma aislada como definición de un tratamiento fallido.

Los hallazgos obtenidos en RM realizadas bien al azar o en intervalos predeterminados sin actividad clínica por medio son difíciles de interpretar. La actividad en RM en un paciente que está con un brote proporciona mínimos datos adicionales para la valoración de un tratamiento fallido. Sin embargo, los pacientes en tratamiento que muestran un elevado número de lesiones captantes de gadolinio o un aumento significativo de lesiones tras un brote son más fáciles de asociar a fallo en el tratamiento. Es difícil precisar los parámetros que definan un exceso de actividad en RM, pero se incluyen generalmente tres o más lesiones captantes de gadolinio, o dos o más nuevas lesiones en T2 en RM separada por tres meses. No obstante el uso de la RM como dato aislado no es un indicador adecuado de tratamiento fallido, y además será preciso definir en un futuro un protocolo estandarizado de RM que actualmente no se aplica.

Podemos decir que no existen claros datos que permitan una información completa a la hora de elegir el mejor inmunomodulador (interferon beta o acetato de glatiramero) para iniciar el tratamiento en un paciente con EM-RR. Las dosis altas y administradas con mayor frecuencia de interferon beta pueden proporcionar una mayor eficacia que las más bajas y espaciadas. La presencia de anticuerpos neutralizantes frente a interferon beta puede estar asociada a respuesta incompleta al tratamiento, pudiendo justificar el uso de inmunomoduladores diferentes en caso de frecuentes brotes continuados o excesiva actividad lesional en RM. La mitoxantrona no es un adecuado tratamiento de primera línea para la mayoría de pacientes con EM-RR debido a su mayor toxicidad. La presencia continuada de brotes y una elevada actividad lesional en RM pueden justificar un cambio de tratamiento entre interferones o acetato de glatiramero, o considerar el tratamiento con mitoxantrona.

Si bien es una práctica aceptada, es preciso incidir en que desafortunadamente no existen evidencias de Clase I que sostengan que el cambio de terapia mejore la evolución clínica, siendo preciso para ello la realización de ensayos clínicos específicamente destinados a clarificar este tema. Tampoco existen evidencias de Clase I que justifiquen otra práctica aceptada como es la combinación de terapias en pacientes escasamente respondedores como alternativa al cambio del tratamiento inmunomodulador. El uso de mitoxantrona o un tratamiento quimioterápico alternativo puede ser considerado en el caso de brotes severos de forma frecuente y continuada. Los pacientes que continúan sin responder a las terapias indicadas previamente pueden ser considerados para participar en ensayos aprobados de nuevos tratamientos que hayan sido considerados prometedores para pacientes con EM.

En el desarrollo de estas pautas, el comité encargado del estudio reconoció que la investigación clínica adicional deberá aportar nuevos datos en varias áreas para un mejor conocimiento de los tratamientos empleados, animando al reanálisis de los datos de ensayos existentes para determinar de forma temprana las medidas clínicas y de RM que ayuden a predecir un curso favorable o desfavorable. También animan a la realización de mejores registros tanto regionales como globales para un mejor conocimiento de factores como la importancia de un tratamiento precoz y el temprano reconocimiento de un tratamiento fallido así como sus consecuencias a largo plazo.

Dr. Miguel Angel Gamero García
Unidad de Esclerosis Múltiple. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.
Asociación Neuroinvest.