

AREA DE ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

GUIA DE PRACTICA CLINICA

Consenso sobre el uso de drogas inmunomoduladoras en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple en Argentina

J. Correale, L. Patrucco, E. Cristiano, R. Bettinelli, A. Carrá, N. Deri, N. Fernández Liguori, O. Garcea, P. Onaha, W. Pérez, R. Rotta Escalante, E. San Pedro, A. Savino, S. Tenembaum

Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Neurológica Argentina y Comité Médico Asesor, Esclerosis Múltiple Argentina (EMA)

Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante más común del Sistema Nervioso Central. Si bien afecta individuos de todas las edades, la mayor parte de los pacientes desarrollan los primeros síntomas de la enfermedad entre los 18 y 50 años. Aproximadamente 85% de los pacientes inicialmente experimentan un curso con brotes y remisiones. Luego de aproximadamente 10 años de evolución de la enfermedad un 50% de estos pacientes presentan gradual progresión de su discapacidad con o sin exacerbaciones asociadas. Esta forma clínica es llamada secundaria progresiva. El 15% restante de los pacientes experimenta un curso progresivo desde el inicio de la enfermedad (forma primaria progresiva), pudiendo en ocasiones presentar recaídas asociadas (forma progresiva con recaídas)¹.

Si bien la causa de EM no está claramente identificada la mayoría de los investigadores sostienen una causa autoinmune como la más probable²⁻³. La lesión anatomopatológica en EM es fundamentalmente inflamatoria y desmielinizante⁴. Sin embargo, recientes estudios han demostrado claramente la existencia de daño axonal, fenómeno que podría vincularse directamente con la adquisición de discapacidad irreversible⁵⁻⁶.

Durante los últimos años el tratamiento de la EM ha sido dramáticamente impactado por el desarrollo de nuevos fármacos capaces de modificar su curso. Ensayos clínicos randomizados doble ciego placebo controlados, llevados a cabo en EM con forma clínica a brotes y remisiones han demostrado que diferentes drogas inmunomoduladoras reducen la frecuencia y severidad de las recaídas y la acumulación de lesiones encefálicas han sido eficaces en reducir la acumulación de discapacidad definida por cambios en la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)¹⁸, los días de hospitalización y el uso de esteroides^{13,15,17,19}. Ensayos clínicos con interferón (IFN) β en formas secundarias progresivas han demostrado reducción en el número de exacerbaciones clínicas, así como en la carga lesional valorada a través de RMN²⁰⁻²³. Estos efectos son similares a los reportados previamente en formas a brotes y remisiones. Uno de los 3 estudios fase III disponibles

actualmente de-mostró que el uso de IFN β 1b retarda la progresión de la enfermedad evaluada a través de cambios en la escala EDSS²⁰. Contrariamente, dos estudios posteriores, uno utilizando IFN β 1a²² y otro utilizando IFN β 1b²³, no pudieron reproducir los resultados previamente reportados. No hay resultados de estudios fase III que hayan demostrado eficacia de drogas inmunomoduladoras en el tratamiento de las formas primarias progresivas.

Los ensayos clínicos son diseñados para evaluar un reducido número de pacientes, durante un período corto, con el menor costo posible. A fin de poder cumplir con estos objetivos los criterios de inclusión de los pacientes son frecuentemente restringidos. Sin embargo, estos criterios de inclusión en los ensayos clínicos no deberían regular la utilización futura de los fármacos y por lo tanto la elección de tratamiento con cada uno de estos agentes farmacológicos debería estar en relación directa con el cuadro clínico y las necesidades individuales de cada paciente.

Diferentes evidencias sugieren que una terapéutica activa en el tratamiento de EM debe ser iniciada de manera precoz en el curso de la enfermedad. Estudios sobre la historia natural de EM han provisto evidencias de que el curso temprano de la enfermedad puede ser predictivo de la evolución futura de la misma: Pacientes con alta frecuencia de exacerbaciones o con corto intervalo entre el primer y segundo ataque tienen peor pronóstico²⁴. Asimismo, recientes estudios han demostrado daño axonal temprano en el curso de EM⁵. Este compromiso axonal ha sido directamente relacionado con inflamación activa^{5,25}. Asimismo, debe tenerse en consideración que el proceso inmune que produce injuria axonal es más complejo cuando el tiempo de evolución de la enfermedad es más prolongado, y que la respuesta al uso de terapéutica inmunosupresora es menor en aquellos pacientes con larga evolución de la enfermedad²⁶. Por otra parte debe recordarse que el proceso inflamatorio continúa en actividad durante los períodos de remisión clínica de la enfermedad²⁷. En base a estas observaciones ensayos clínicos han sido diseñados a fin de evaluar la utilidad del tratamiento



temprano en EM. Así, dos estudios recientes utilizando IFN β 1a han demostrado que el tratamiento precoz de síndromes desmielinizantes aislados retrasa la conversión a formas clínicamente definidas de EM²⁸⁻²⁹.

Previos consensos sobre el uso de drogas inmunomoduladoras en el tratamiento de EM pueden encontrarse publicados en la literatura internacional³⁰⁻³². Estas diferentes fuentes han servido como base para la redacción del presente trabajo, siendo las mismas revisadas en función de nuevos datos surgidos recientemente en relación al tratamiento de EM. Sin duda, revisiones periódicas serán necesarias en respuesta a cambios en la disponibilidad de nuevos agentes terapéuticos o modificaciones en las actuales indicaciones de estos fármacos.

El presente consenso tiene como objetivos:

1. Establecer recomendaciones que sirvan para instruir a médicos de nuestro país sobre la adecuada utilización de fármacos inmunomoduladores.
2. Servir como elemento de ayuda para promover el reconocimiento de los tratamientos inmunomoduladores por parte de los seguros de salud.
3. Servir como normas informativas para organismos gubernamentales, legislativos o judiciales con injerencia en la toma de decisiones regulatorias en referencia a la provisión de estos fármacos.

A fin de cumplir con estos objetivos un cuestionario inicial fue redactado en base a :1) Publicaciones de estudios controlados fase III realizados con cada uno de los fármacos inmunomoduladores utilizados en el tratamiento de EM, 2) Consensos previamente publicados y 3) Experiencia personal de los participantes. Dicho cuestionario fue enviado a neurólogos integrantes del Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Neurológica Argentina y del Comité Médico Asesor de Esclerosis Múltiple Argentina (Anexo I), pidiendo que expresaran su acuerdo o desacuerdo con cada uno de los puntos consignados en base a la siguiente escala:

5. Aceptable completamente.
4. Aceptado con reservas menores.
3. Aceptado con reservas mayores.
2. Rechazado parcialmente
1. Rechazado totalmente.

Subsecuentemente los puntos de controversia fueron discutidos y consensuados en una reunión plenaria. Las recomendaciones surgidas de dicha reunión de consenso se detallan a continuación:

1. Los pacientes con diagnóstico de EM definida conforme a los criterios de Poser³³ deberán recibir tratamiento con agentes modificadores de la enfermedad.
2. Los pacientes con síndrome desmielinizante aislado y alto riesgo de conversión a EM definida, pue-

den ser igualmente tratados con agentes modificadores de la enfermedad (Avonex[®], Rebif[®]).

3. A fin de recibir tratamiento con agentes inmunomoduladores los pacientes deben presentar enfermedad con un curso activo, indicado por recaídas clínicas o evidencia de progresión en los estudios de RMN (presencia de nuevas lesiones y/o evidencia de lesiones que capten gadolinio).
4. Los pacientes deberán iniciar tratamiento precozmente una vez confirmada la enfermedad de manera inequívoca.
5. El tratamiento deberá mantenerse de manera indefinida salvo que existan efectos adversos intolerables, falta de eficacia del fármaco utilizado o surjan nuevas alternativas terapéuticas de mayor eficacia. Falta de eficacia será definida como persistencia o incremento en la frecuencia de exacerbaciones, con respecto al período pre-tratamiento. Alternativamente, como un incremento persistente de la discapacidad entre recaídas (pasaje de una forma RR a una forma secundaria progresiva), o bien incremento significativo de la carga lesional en estudios de RMN.
6. El paciente deberá tener acceso a todos los agentes de los cuales existen claras evidencias que pueden modificar el curso de la enfermedad (Avonex[®], Betaferon[®], Copaxone[®], y Rebif[®]).
7. Dado que no existen claras evidencias sobre el impacto que producen estos fármacos durante el embarazo, pacientes de sexo femenino deberán utilizar un método anticonceptivo seguro durante el período de tratamiento. La administración de fármacos inmunomoduladores se encuentra contraindicada durante los períodos de embarazo y lactación.
8. Al momento actual los interferones β (Betaferon[®], Rebif[®]) en formas secundarias progresivas han demostrado eficacia en reducir el número de recaídas así como la actividad valorada por RMN. Sin embargo, existen controversias sobre su impacto en la progresión de la discapacidad.
9. Los pacientes que no cumplan criterios de tratamiento deberán ser monitoreados a intervalos regulares a fin de detectar evidencias de actividad de la enfermedad.
10. En aquellos pacientes que cumplan criterios para iniciar tratamiento, el mismo no deberá limitarse en función de la frecuencia de las recidivas, edad o grado de discapacidad.
11. Los pacientes deben acceder a un regular seguimiento por parte del médico neurólogo.
12. Los pacientes serán educados claramente antes de iniciar el tratamiento sobre los beneficios y todos los efectos adversos de los fármacos a utilizar
13. Los efectos adversos del tratamiento serán monitoreados periódicamente. Durante dichos controles se valorará si resulta adecuado continuar con el esquema en curso o se requiere cambiar de fármaco.



14. El médico prescriptor deberá proveer un soporte continuo al paciente durante la duración del tratamiento.
15. Deberá permitirse el cambio de un agente inmunomodulador a otro, cuando se corrobore fehacientemente falta de eficacia del primer agente utilizado. Una real evaluación de la eficacia del tratamiento deberá ser realizada cada 6-12 meses luego de iniciado el mismo.
16. El cambio de un agente inmunomodulador por otro, solamente podrá realizarse por estricta indicación del médico tratante.

Bibliografía

1. Lublin FD and Reingold SC. Defining the clinical course of Multiple Sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 1996; 46:907-911.
2. Martin R, McFarland HF. Immunology of Multiple Sclerosis and experimental allergic encephalomyelitis. In: Raine CS, McFarland HF, and Tourtelotte WW: *Multiple Sclerosis: clinical and pathogenic basis*, 1997; pp 221-242, Chapman & Hall; London.
3. Oksenberg JR, Hauser SL. Pathogenesis of Multiple Sclerosis: Relationship to therapeutic strategies. In: Goodkin DE, Rudick RA: *Multiple Sclerosis. Advances in clinical trial design, treatment and future perspectives*. 2nd Edition, 1997; pp 17-46, Springer-Verlag, London.
4. Lassman H. Pathology of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H (eds). *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 1998; pp 323-358, Churchill Livingstone, London.
5. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bö L. Axonal transection in multiple sclerosis lesions. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-285.
6. De Stefano N, Matthews PM, Fu L, Narayanan S, Stanley JA, Francis GS, et al. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: results of a longitudinal MR spectroscopy study. *Brain* 1998; 121: 1469-1477.
7. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 665-661.
8. Paty D, Li D, UBC MS/MRI Study Group, IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43:662-667.
9. IFNB Multiple Sclerosis Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta -1b in the treatment of multiple sclerosis. Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277-1285.
10. Johnson K, Brooks B, Cohen J, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*; 1995; 45: 1268-1276.
11. Johnson K, Brooks B, Cohen J, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect of multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology*; 1998; 50: 701-708.
12. Comi G, Filippi M, for the Copaxone MRI Study Group. The effect of glatiramer acetate (Copaxone®) on disease activity as measured by cerebral MRI in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): a multicenter randomized, double blind, placebo controlled study extended by open label treatment. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2): A289.
13. Jacobs L, Cookfair D, Rudick R, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta -1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-294.
14. Simon J, Jacobs L, Campion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43: 79-87.
15. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
16. Li D, Paty D, UBC MS/MRI Analysis Research Group, PRISMS Study Group. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 44: 197-206.
17. Freedman MS and PRISMS Study Group. PRISMS 4-year results: evidence of clinical dose effect of Interferon Beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2000; 54: 2351.
18. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
19. Rudick R, Goodkin D, Jacobs L, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, et al. Impact of interferon beta -1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49: 358-363.
20. European Study Group in Interferon beta -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon beta -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*: 1998; 352: 1491-1497.
21. Miller D, Molyneaux P, Barker G, MacManus DG, Moseley IF, Wagner K, et al. Effect of interferon beta -1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1999; 46: 850-859.
22. Hughes RAC and the SPECTRIMS Group. "Relapsing" vs "Nonrelapsing" SPMS: Different prognosis and response to interferon therapy in the SPECTRIMS Study. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 3): A233.
23. Goodkin DE and the North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS: Clinical and MRI results of a 3-year randomized controlled trial. *Neurology* 2000; 54: 2351.
24. Weinsheker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 36 (Suppl): 1994; S6-S11.
25. Silber E, Semra YK, Gregson NA, Sharief MK. Intratecal production of IgG antibodies to neurofilament-light (NF-L) is elevated in patients with primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 3): A274.
26. Tuohy V, Yu M, Weinstock-Guttman B, Kinkel R. Diversity and plasticity of self recognition during the development of multiple sclerosis. *J Clin Invest* 1997; 99: 1682-1690.
27. Simon JH. Contrast enhanced MR imaging in the evaluation of treatment response and prediction of outcome in multiple sclerosis. *J Magn Reson* 1997; 7: 29-37.
28. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Interferon beta 1a (Rebif) in patients with acute neurological syndromes suggestive of Multiple Sclerosis: A multicenter randomized, double blind placebo controlled study. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 3): A85.
29. Jacobs LD, Beck R, Simon JH, Kinkel P, Brownsceide CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2000; 343:898-904.
30. National Multiple Sclerosis Society (NMSS). Disease



management consensus statement. Disponible en Internet en www.nmss.org.

31. Oger J, Freedman M. Consensus statement of the Canadian MS clinics network on: the use of disease modifying agents in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1999; 26: 294.
32. Rieckmann P, Toyka K, The Austrian-German-Swiss Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Escalating therapy of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1999; 42: 121-127.
33. Poser CM, Paty DW, Scheimberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.

ANEXO I

Los siguientes integrantes del Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Neurológica Argentina y del Comité Médico Asesor de Esclerosis Múltiple Argentina (EMA) han participado respondiendo el cuestionario en el cual se basó la elaboración del presente consenso:

Dr Carlos Ballario, Dr Ricardo Betinelli, Dr Fernando Cáceres, Dra Adriana Carrá, Dr Jorge Correale, Dr Edgardo Cristiano, Dr Daniel Cruz, Dra Norma Deri, Dra Nora Fernández Liguori, Dr Orlando Garcea, Dra Leonor Gold, Dr Oscar Iguisquiza, Dr Mario Leiva, Dra Geraldine Luetic, Dra Patricia Onaha, Dr Santiago Palacios, Dra Liliana Patrucco, Dr Walter Pérez, Dr Alberto Rodríguez Alfisi, Dr Roberto Rotta Escalante, Dr Gustavo Sandoval, Dr Eduardo San Pedro, Dr Aldo Savino, Dr Santiago Vetere, Dra Silvia Tenembaum.

ANEXO II

Glosario

Recaída, ataque, brote o exacerbación

Aparición de síntoma/s neurológico/s nuevo/s o incremento o reaparición de síntomas anteriores, de una

duración mayor a 24 horas, atribuibles a una nueva lesión en el SNC o a la reactivación de lesiones previas.

Para aceptar la existencia de dos recaídas, las mismas deben estar separadas entre sí por lo menos por 30 días. Deben excluirse aumento de la temperatura endógena (fiebre) o exógena u otras interurrencias metabólicas. Incremento de la fatiga no debe ser considerado como recaída.

Remisión

Es la clara mejoría o desaparición de signos o síntomas que se hallaron presentes durante al menos 24 horas. Dicha mejoría debe durar al menos 30 días para ser considerada significativa.

Progresión

Es el empeoramiento gradual y sostenido de síntomas y/o signos, por un mínimo de 6 meses. La fase de progresión puede presentar períodos de estabilidad, recaídas sobreimpuestas o inclusive mejoría transitoria.

Síndrome desmielinizante aislado

Primer evento clínico (habitualmente neuritis óptica, mielitis o lesión de tronco encefálico), atribuible a una lesión desmielinizante del SNC, y que posteriormente puede corresponder al primer brote de esclerosis múltiple.

Alto riesgo de conversión a EM definida

Se dice que un paciente tiene alto riesgo de conversión a EM definida cuando durante el primer episodio clínico se comprueban:

- Múltiples lesiones en la RMI (>de 4),
- Asincronía temporal de las lesiones visibles en la RMI (Gad positivas y negativas),
- Bandas oligoclonales en el LCR,
- Sintomatología multifocal de comienzo.

