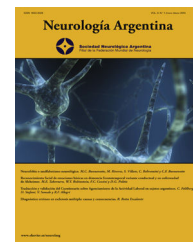




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Editorial

El uso de nuevos fármacos: los ensayos clínicos controlados, aleatorizados y la experiencia en el mundo real. Su impacto en la práctica neurológica habitual



The use of new drugs: The randomized controlled clinical trials and the real world experience. Its impact on the usual neurological practice

La *medicina basada en la evidencia* (MBE) y su patrón de oro (gold standard), los *ensayos clínicos controlados y aleatorizados* (ECCA)¹, han permitido acumular evidencia de alto grado y con ello efectuar recomendaciones para instituir nuevas terapias que han impactado clara y positivamente en el ejercicio de la medicina en general y de la neurología en particular. Por otra parte, sus resultados en cuanto a eficacia y seguridad son decisivos a la hora de aprobar nuevos fármacos o intervenciones terapéuticas no farmacológicas por parte de las correspondientes agencias reguladoras en los distintos países o regiones.

Por otra parte, la *experiencia en el mundo real de un fármaco*² (EMR), en general en el periodo poscomercialización, puede darse en el marco de ensayos clínicos abiertos tipo fase IV, en el reporte de datos aislados o agrupados (cohortes prospectivas o retrospectivas) o mediante el registro de eventos adversos (base de datos) con que cuentan la mayoría de las agencias reguladoras y también la mayoría de las empresas de la industria farmacéutica.

Datos de *estudios abiertos o de recolección de datos en la vida real*, que involucran a un mayor número de pacientes, ha permitido también mejorar el conocimiento sobre la efectividad y la seguridad de diversos fármacos, especialmente a largo plazo. Por cierto, estos estudios, a diferencia de los ECCA, incluyen a la mayoría de los pacientes portadores de una determinada patología, dejando de lado los sesgos de selección que imponen los ensayos aleatorizados, es decir, nos muestran cuál podría ser el resultado del uso de un fármaco y su seguridad en pacientes que se asemejan muchos más a los que habitualmente se atienden en una consulta neurológica. Por otra parte, involucran un mayor seguimiento temporal de los pacientes tratados abriendo la puerta a la detección de

eventos adversos no reconocidos en el tiempo de duración de los ECCA. La mayoría de los estudios aleatorizados y controlados son de breve duración, especialmente cuando se trata de fármacos para enfermedades crónicas tales como la epilepsia, la esclerosis múltiple (EM) y la mayoría de las enfermedades degenerativas. Debemos recordar que la duración de los ECCA se calcula con base en tratar demostrar, en el menor tiempo posible, una eficacia predefinida y no para estudiar la seguridad del fármaco en cuestión^{1,2}.

En la *tabla 1* pueden observarse los pros y contras de cada uno de los métodos antes mencionados. Como se desprende de la misma, podemos inferir que los 2 presentan sus aspectos positivos y negativos. Seguramente, podemos comprender que ambos tipos de estudios son muy importantes y se complementan a la hora de evaluar el resultado de una acción terapéutica de un fármaco o un factor de riesgo. Sin embargo, no debemos cometer el error de inferir conclusiones, evidencias o recomendaciones de la misma manera con los resultados de cada uno. Por ejemplo, los ECCA nos revelan con un alto grado certeza (validez interna) la *eficacia* de una intervención, ya sea contra placebo u otro fármaco comparador. En cambio, los resultados de un estudio observacional (EMR) solo nos permitirá inferir resultados de su *efectividad* con mucho menor grado de evidencia (sin cegamiento ni aleatorización), pero con el agregado de muchos factores propios del uso de ese fármaco en el mundo real, por ejemplo, entre otros: la respuesta según adherencia o el uso en todo tipo de pacientes³. En ambos casos, con sus ventajas y desventajas, no brindan pautas para un mejor ejercicio del acto médico siempre que se interpreten adecuadamente los resultados.

Tabla 1 – Ventajas y desventajas de los ECCA y EMR

	Ventajas	Desventajas
Ensayos clínicos controlados aleatorizados	Mejor para estudiar una intervención Aleatorizados Alta validez interna Distribución imparcial de variables confusoras predeterminados Evalúa la eficacia	Caro: esfuerzo y dinero. Seguimiento corto Sesgo voluntario (de selección) Baja generalización para una población diferente o del mundo real
Estudios observacionales Cohortes (incluso registros nacionales, bases de datos) Experiencia mundo real	Es mejor para estudiar los efectos de los factores de riesgo en una población Alta validez externa Los participantes pueden ser emparejados Detectar eventos adversos raros o tardíos Evalúa la efectividad	Sesgo de canalización El resultado puede estar vinculado a variable/s de confusión oculta/s El cegamiento es muy difícil
Tomado y modificado en parte de Monti et al. ¹ .		

En las últimas décadas, el advenimiento de nuevas terapias en la neurología general y especialmente en el campo de la neuroinmunología nos ha brindado algunos ejemplos muy enriquecedores en esta compleja temática (interrelación ECCA y EMR), entre los que es importante destacar:

- El uso de natalizumab (NTZ) para pacientes con EM forma recaídas-remisiones (EMRR): dados los muy buenos resultados (eficacia) de los estudios pivotaes de este anticuerpo (Ac) monoclonal, teniendo en cuenta el reducido arsenal terapéutico de aquella época, el mismo fue rápidamente aprobado por la FDA el 23 de noviembre del 2004. Una vez en el mundo real y luego de la aparición de un número creciente de pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), la molécula fue discontinuada (28 de febrero del 2005) y luego relanzada en EE. UU. con un plan de mitigación de riesgo (TOUCH Prescribing Program) en el 2006⁴, de igual forma se autorizó su uso en nuestro país (año 2012), desde allí al presente la EMR ha permitido definir factores de riesgos cada vez más precisos (exposición previa a inmunosupresores, índice de Ac para virus JC, número de infusiones) y con ellos elaborar recomendaciones para su indicación, controles de seguridad para el seguimiento y pautas para su discontinuación⁵. Complicando aún más el escenario del uso del NTZ en el 2010 la FDA alertó^{4,5} sobre la presencia de los primeros casos de síndrome de reconstitución inmunológica (IRIS) en algunos pacientes que habían discontinuado la infusión de NTZ por LMP. En resumen, luego del lanzamiento de este producto, los 14 años de seguimiento, en el mundo real, nos mostraron además de su efectividad, pautas retrospectivas y prospectivas sobre

riesgos, recomendaciones de seguimiento y de discontinuación que son indispensables considerar a la hora de elegir y conducir su uso, información que también se le debe comunicar previamente al paciente bajo consentimiento informado obligatorio⁵.

- Menos emblemáticos pero también importantes están los ejemplos de eventos adversos serios en otros fármacos cuyo blanco terapéutico es el sistema inmunológico, tales como la mitoxantrona (miocardiopatía, riesgo de leucemia⁶) y daclizumab (encefalitis⁷) o de uso crónico para otras enfermedades neurológicas, tales como vigabatrina (retinopatía tóxica⁸) en epilepsia y tolcapon (hepatopatía aguda⁹) en enfermedad de Parkinson que obligaron a la discontinuación de algunos de ellos o el uso restringido o controlado en el caso de otros (planes de mitigación de riesgos).
- Estos ejemplos que nos llegan desde el mundo real adquieren mucha más relevancia, especialmente con el advenimiento de nuevos fármacos de alta eficacia, con efectos terapéuticos a largo plazo y con dificultades para revertir su acción (ausencia de antidotos o medios físicos para removerlos del organismo), y con ECCA cuya seguridad ha sido determinada en poblaciones seleccionadas y por un tiempo limitado si se tiene en cuenta la duración de su acción farmacológica (en algunos casos de muchos años).
- En este sentido, debemos mencionar al alemtuzumab, otro fármaco monoclonal, cuyos ECCA pivotaes mostraron gran eficacia para modificar el curso natural de la EMRR con la sola infusión de 2 ciclos (5 días el primer año y 3 en el segundo) como únicas dosis en la mayoría de los casos. Este producto biológico fue aprobado por la FDA a fines del 2014 y por la Agencia Regulatoria Europea (EMA) en 2013, en ambos casos para pacientes con EMRR muy agresivas o activas. Al momento de su lanzamiento el mismo ya mostraba un delicado balance entre beneficios y riesgos, estos últimos vinculados a hallazgos de los ensayos pivotaes aleatorizados (trombocitopenia, nefropatía, trastornos tiroideos, infecciones, entre otros¹⁰), pero que se han ido ampliando con el transcurso de su uso en la vida real hasta llegar a la reciente decisión de la EMA (12 de abril del 2019)¹¹ de restringir su uso hasta finalizar el análisis definitivo de su comité de seguridad. Esto debido a la probable vinculación del fármaco con nuevos eventos adversos serios entre ellos la posibilidad de accidentes cerebro vasculares postinfusión y la acumulación de varios reportes de eventos adversos desconocidos (hepatitis tóxica, cáncer tiroideo, melanomas, enfermedades linfoproliferativas^{10,11}) que, aunque de baja frecuencia de aparición, aumenta la preocupación para el uso de este producto, aún más en el contexto de la larga duración de sus efectos farmacológicos.

Teniendo en cuenta lo antes mencionado, y ante la constante aparición de nuevos fármacos destinados especialmente al tratamiento de las enfermedades inmunomediadas, con restringido uso en la vida real, sería importante y prudente reflexionar concienzudamente y prestar atención en los siguientes aspectos antes de decidir su prescripción en nuestros pacientes:

- Tipo de acción: fármacos con efectos sobre el sistema inmunológico (diferenciar efecto: inmunomodulador, inmunosupresor, terapias de reconstitución inmunológica).
- Fármacos con efectos farmacológicos de corto, mediano y largo plazo; con o sin posibilidad de reversión de los mismos (p. ej., plasmaféresis o inmunoadsorción para NTZ, colestimina para teriflunamida).
- Uso en poblaciones de riesgo, por ejemplo, mujeres u hombres en edad fértil, pacientes con enfermedad cardiovascular, pacientes con otras comorbilidades, etc.
- Evaluación minuciosa de la ecuación riesgos/beneficios para cada paciente en particular.
- Hacer una previsión estimada en cuanto a la adherencia al tratamiento y a los controles pertinentes que surjan de cada medicación especialmente a largo plazo.
- Incorporación de estrategias para la detección precoz y tratamiento eficaz de las complicaciones según el perfil del fármaco elegido.
- Prever la posibilidad de una futura discontinuación con seguridad del fármaco ante la aparición de efectos secundarios o falla terapéutica y el correspondiente cambio por un nuevo fármaco para control de la enfermedad de base (considerando los periodos de lavados).
- Contemplar riesgos de potenciación de eventos adversos de fármacos actuales o de futura aparición (recordar ejemplo de inmunosupresores y NTZ).
- Adecuada detección de nuevos eventos adversos y su pronto reporte a las entidades correspondientes, aunque impresiones no estar directamente relacionados con el fármaco en cuestión.
- Evaluación y optimización del status inmunológico e infeccioso del paciente aun desde el mismo momento del diagnóstico de la enfermedad (evaluación infecciones oculares, oportunistas, uso de vacunas preventivas, etc.).
- Opinión y preferencia del paciente, previa adecuada información (decisión terapéutica compartida).

Todo lo anterior no implica, en modo alguno, el *desconocer, desacreditar ni desalentar la observación de las Recomendaciones Terapéuticas con alto Nivel de Evidencia en el tratamiento de enfermedades como la EM o la neuromielitis óptica* tales como:

- El tratamiento integral, adecuado y precoz de un paciente con EM mejora el pronóstico final del mismo^{12,13}.
- Las formas clínicas (fenotipos) muy agresivas o activas necesitan un adecuado tratamiento especialmente cuando se ha cumplido con el criterio de falla terapéutica^{12,13}.

Por suerte para nuestros enfermos, con afecciones autoinmunes, el arsenal terapéutico que hoy contamos para su tratamiento ha aumentado considerablemente por lo que una terapia más personalizada es cada vez más viable.

La conjunción de la experiencia que nos brinda la MBE, la EMR, sumada a un criterioso uso por parte de los médicos

prescriptores, seguramente nos permitirá mejorar la calidad de vida de los pacientes y su entorno familiar, transitando esta época de novedades y aprendizajes con el menor margen de error posible.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido compensación/apoyo para actividades de docencia, investigación y capacitación personal de: Laboratorios Bayer, Biosidus, Raffo, Glaxo, Merck, Roche, TEVA, Casasco, Novartis, Tuteur y Buxton. Todos fuera del contexto de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monti S, Grosso V, Todoerti M, Caporali R. Randomized controlled trials and real-world data: differences and similarities to untangle literature data *Rheumatology*. 2018;57:vii54-8, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key109>.
2. Pablo I. Validez externa de los ensayos clínicos en Neurología. *Neurol Arg*. 2011;3(1):54-60.
3. Conde Olasagasti L. Eficacia y efectividad: una distinción útil para la práctica y la investigación clínicas. *Nefrología*. 2002;XXII:219-22.
4. Tysabri FDA Alerts. Drug.com [consultado 24 Abr 2019]. Disponible en: <https://www.drugs.com/fda-alerts/1693-2430.html>.
5. TYSABRI (natalizumab). Manufactured by: Biogen Inc. Cambridge, MA 02142 USA. US License No. 1697. Tysabri prescribing information. Biogen [consultado 14 May 2019]. Disponible en: https://www.tysabrihcp.com/content/dam/commercial/multiple-sclerosis/tysabri/hcp/en_us/PDFs/tysabri_prescribing_information.pdf.
6. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for Multiple Sclerosis. *Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 31 May 2013*, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002127.pub3>.
7. Zinbryta Daclizumab. European Medicines Agency [consultado 14 May 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zinbryta>.
8. Vigabatrin REMS for Prescribers Lundbeck. VGB-B-100003v3. 1-25 [consultado 14 May 2019]. Disponible en: <https://www.lundbeck.com/upload/us/files/pdf/Products/sabril.PI.US.EN.pdf>.
9. TASMAR Ficha técnica o resumen de las características del producto. European Medicines Agency (EMA) [consultado 24 Abr 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasmar-epar-product-information.es.pdf>.
10. Lemtrada FDA Access data. Reference ID: 4163684 [consultado 13 May 2019]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103948s5158lbl.pdf.
11. EMA/220110/2019. 12 April 2019. Use of multiple sclerosis medicine Lemtrada restricted while EMA review is ongoing [consultado 13 May 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/use-multiple-sclerosis-medicine-lemtrada-restricted-while-ema-review-ongoing.en.pdf>.

12. Montalban X, Gold R, Thompson A, Otero-Romero S, Amato M, Chandraratna D.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25:215-37, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.13536>.
13. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the guideline development, dissemination, and implementation. Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90:777-88.

Daniel Raúl Zuin ^{a,b,*}

^a Director de la Fundación Cerebro y Mente, Madrid, España

^b Profesor titular, Cátedra de Neurología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Mendoza, Mendoza, Argentina

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drzuin@gmail.com

1853-0028/© 2019 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2019.05.001>