

## Recomendaciones nicaragüenses sobre la identificación de la falla al tratamiento en pacientes con Esclerosis Múltiple recaída remisión

### Nicaraguan recommendations on the identification of treatment failure in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis

Luis García Valle<sup>1</sup>, María J. Ayerdis<sup>2</sup>, José Luis Giroud<sup>3</sup>, Jorge Martínez Cerrato<sup>4</sup>, Gerardo Ali Reyes<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, Centro de Neurociencias Hospital Vivian Pellas, Managua, Nicaragua.  
luisneuro2009@gmail.com / <https://orcid.org/0000-0001-7369-1293>

<sup>2</sup> Hospital Bautista, Managua, Nicaragua. mjayerdis@hotmail.com / <https://orcid.org/0000-0003-2321-6827>

<sup>3</sup> Hospital Salud Integral, Managua, Nicaragua. jlgiroud@gmail.com / <https://orcid.org/0000-0001-6200-3045>

<sup>4</sup> Hospital Vivian Pellas, Managua, Nicaragua. jamc.neurologia@gmail.com / <https://orcid.org/0000-0002-8795-4506>

<sup>5</sup> Hospital Bautista, Hospital Vivian Pellas, Managua, Nicaragua. gargneuro1@yahoo.com / <https://orcid.org/0000-0002-4667-1446>

**Autor por correspondencia:** Dr. Luis García Valle, luisgavalle@yahoo.es, luisneuro2009@gmail.com



## RESUMEN

**Introducción:** La definición de falla al tratamiento en Esclerosis Múltiple (EM), constituye un aspecto central de la asistencia de pacientes, ya que su rápida identificación y abordaje permitirá evitar la progresión de la enfermedad en los pacientes afectados. El objetivo del siguiente consenso es de proveer recomendaciones sobre la identificación de la falla al tratamiento en pacientes con EM fenotipo recaída-remisión (RR) en Nicaragua.

**Métodos:** Ronda de encuesta a distancia, realizada por un grupo de 5 neurólogos de Nicaragua a través de un Link que permitió acceder al formulario para contestar las afirmaciones, siendo el grado de acuerdo en base a su conocimiento, experiencia y a la bibliografía adicional enviada para su revisión. Las afirmaciones se realizaron en tres secciones: 1) Aspectos generales del seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple e identificación de la actividad de la enfermedad. 2) Importancia de la identificación de la actividad de la EM y 3) Definición de falla al tratamiento. La puntuación de cada afirmación fue establecida en las siguientes categorías: inapropiada, dudosa y apropiada.

**Resultados:** Se realizaron un total de 59 afirmaciones, las que fueron divididas en tres secciones; primera con 28 afirmaciones, segunda con 20 afirmaciones y tercera con 11 afirmaciones. Del total de las afirmaciones 40 (67.7%) obtuvieron categoría de respuesta apropiada, 17 (28.8%) respuesta dudosa y 2 (3.38%) inapropiada.

**Conclusión:** Se establecieron las recomendaciones basadas en la evidencia publicada y en el criterio de los expertos que participaron. Las recomendaciones abordan aspectos generales del manejo, así como la definición en pacientes utilizando terapias de forma sostenida (mantenimiento) como pulso terapias (terapias de reconstitución) en pacientes con EMRR. Aunque no hay una definición universalmente aceptada de falla al tratamiento, el contar con recomendaciones locales, nos permitirá optimizar el cuidado de los pacientes en nuestro medio. Estas recomendaciones buscan ayudar al neurólogo en el seguimiento de pacientes con EMRR que no responden a los tratamientos implementados.

### Palabras Clave:

Esclerosis múltiple, falla al tratamiento, consenso, Nicaragua

## ABSTRACT

**Introduction:** The definition of treatment failure in Multiple Sclerosis (MS) is a central aspect of patient care, since its rapid identification and approach will prevent the progression of the disease in affected patients. The objective of the following consensus is to provide recommendations on the identification of treatment failure in patients with relapsing-remitting (RR) MS phenotype in Nicaragua.

**Methods:** Remote survey round, carried out by a group of 5 Nicaraguan neurologists through a link that allowed access to the form to answer the statements, the degree of agreement being based on their knowledge, experience and the additional bibliography sent for your review. The assertions were made in three sections: 1) General aspects of the follow-up of patients with multiple sclerosis and identification of disease activity. 2) Importance of identifying MS activity and 3) Definition of treatment failure. The score of each statement was established in the following categories: inappropriate, doubtful and appropriate.

**Results:** A total of 59 statements were made, which were divided into three sections; first with 28 affirmations, second with 20 affirmations and third with 11 affirmations. Of the total number of statements, 40 (67.7%) obtained the appropriate response category, 17 (28.8%) doubtful response, and 2 (3.38%) inappropriate.

**Conclusion:** The recommendations were established based on the published evidence and the criteria of the experts who participated. The recommendations address general aspects of management, as well as the definition of patients using sustained therapies (maintenance) such as pulse therapies (reconstitution therapies) in patients with RRMS. Although there is no universally accepted definition of treatment failure, having local recommendations will allow us to optimize patient care in our setting. These recommendations seek to help the neurologist in the follow-up of patients with RRMS who do not respond to the implemented treatments.

### Key words:

Multiple sclerosis, treatment failure, consensus, Nicaragua

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica degenerativa de etiología autoinmune que afecta preferentemente adultos jóvenes entre los 18 y 45 años<sup>1-3</sup>.

Las Terapias Modificadoras de la Enfermedad (TME) para la EM, actuando ya sea a través de la modulación o la supresión del sistema inmunitario, han modificado la historia de la enfermedad a través de diversos mecanismos de acción<sup>4-6</sup>. Algunas de estas terapias se proveen de forma sostenida en el tiempo, mientras que otras son utilizadas en ciclos de tratamiento buscando reconstituir el sistema inmune<sup>4,6-8</sup>. Independientemente de si son usadas de forma sostenida o en ciclos, el objetivo de las TME es evitar la progresión irreversible de la enfermedad en los pacientes afectados<sup>4,6-11</sup>.

En la actualidad, uno de los principales retos de la práctica clínica junto con la individualización del tratamiento en base a la agresividad de la enfermedad, es la identificación de la falla al tratamiento iniciado de forma precoz con el objetivo de rápidamente modificar el mismo y aprovechar la ventana terapéutica en los pacientes afectados<sup>4,5,12</sup>. En consecuencia, uno de los mayores desafíos es la definición de respuesta/fracaso al tratamiento para optimizar las decisiones de tratamiento<sup>13-16</sup>. Actualmente, existen algunos sistemas de puntuación que permiten a los médicos identificar la falla al tratamiento<sup>12-18</sup>; sin embargo, dichos sistemas no han sido consensuados en nuestro medio<sup>12-18</sup>.

El objetivo de este consenso fue revisar cómo se debe evaluar la actividad de la enfermedad y proponer recomendaciones sobre la identificación de la falla al tratamiento en pacientes con EM fenotipo recaída-remisión (RR) en Nicaragua.

## METODOLOGÍA

Un panel de 5 especialistas en neurología de Nicaragua, orientados al cuidado de pacientes con EM, se reunió durante 2021 y 2022 en diversas oportunidades vía virtual para lograr consenso de afirmaciones y emitir recomendaciones sobre la identificación de la falla al tratamiento en pacientes con Esclerosis Múltiple Recaída Remisión (EMRR).

La selección de los expertos se basó en su experiencia y en la cantidad de pacientes con seguimiento de la enfermedad (al menos 12 años en la práctica de la neurología y con seguimiento de al menos 30 pacientes con EM por año). Para concretar el consenso se envió un Link que permite acceder al formulario para contestar las afirmaciones, siendo el grado de acuerdo en base a su conocimiento, experiencia y bibliografía adicional enviada para su revisión. Las afirmaciones se realizan en tres secciones: 1) Aspectos generales del seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple e identificación de la actividad de la enfermedad, 2) Importancia de la identificación de la actividad de la EM y 3) Definición de falla al tratamiento. La puntuación sobre cada afirmación fue otorgada en las siguientes categorías: inapropiada, dudosa y apropiada.<sup>19,20</sup> Previo a la consulta de los escenarios con los expertos se realizó una revisión sistemática y síntesis de la literatura sin restricción de idioma en MEDLINE, EMBASE y LILACS para el período 1990-2021. Los términos de búsqueda fueron "esclerosis múltiple", con los modificadores "tratamiento", "respuesta subóptima", "fracaso", "optimiza-

ción" y "respuesta". Los documentos clínicos relevantes fueron 50 artículos científicos, los que se distribuyeron al grupo de trabajo para su revisión y que pudieran responder a las propuestas y recomendaciones de la discusión (Fig. 1). Posteriormente se generaron los escenarios de afirmaciones y se consultó sobre el grado de acuerdo de cada experto con una determinada afirmación relacionada al monitoreo de la actividad de la enfermedad y la definición del grado de actividad que constituía la falla al tratamiento en curso. Operativamente, se realizaron tres rondas virtuales para la evaluación, por parte de cada profesional de las afirmaciones generadas. Una vez que se generó el consenso sobre las afirmaciones, se realizó una cuarta ronda virtual de consenso general y revisión final de éstas. Durante el proceso, cada experto tuvo a disposición la bibliografía para su consulta. En cada ronda virtual, se indaga sobre el grado de acuerdo de cada participante con una determinada afirmación. Se recibió, de cada uno, la respuesta en las distintas instancias del trabajo y se vio el grado de acuerdo general, así como también se evaluaron las observaciones generadas. Se realizaron un total de 59 afirmaciones. Cada afirmación fue posteriormente analizada de forma global. Se definió como apropiado cuando el 70% de los encuestados responden de forma similar, dudoso cuando es entre el 40 y 70%, e inapropiado menos del 40%. Tras el consenso de las 59 afirmaciones, se avanzó con la redacción del manuscrito, el cuál fue posteriormente circulado entre los autores para su acuerdo final y comunicación.

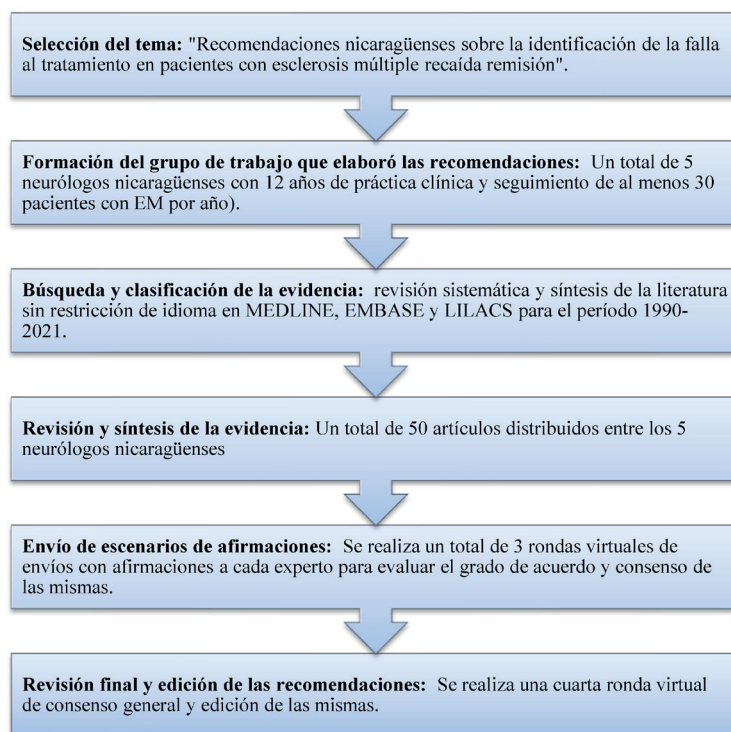


Fig. 1. Etapas implementadas en el estudio.

Fuente: Elaboración propia

## RESULTADOS

Se obtuvo un total de 59 afirmaciones a las tres rondas de preguntas realizadas, las que fueron divididas en tres secciones; primera con 28 afirmaciones, segunda con 20 afirmaciones y tercera con 11 afirmaciones. Del total de las afirmaciones 40 (67.7%) obtuvieron categoría de respuesta apropiada, 17 (28.8%) respuesta dudosa y 2 (3.38%) inapropiada.

### A- Recomendaciones generales sobre la identificación de la falla al tratamiento en pacientes con Esclerosis múltiple recaída remisión

Antes de avanzar con las recomendaciones respecto a la definición de falla al tratamiento, el grupo estableció algunas sugerencias generales respecto al manejo del paciente con EM. Principalmente lo relacionado con el seguimiento clínico y radiológico, previamente consensuado por grupos internacionales y adoptados por los distintos grupos de trabajos a nivel mundial. Está claro que las recaídas son la expresión clínica de la actividad y generan como consecuencia destrucción tisular focal responsable de la desmielinización perivascular y daño axonal en el Sistema Nervioso Central (SNC)<sup>21</sup>. Las recaídas en consecuencia son importantes, no solo por la acumulación de discapacidad, cuando la recuperación es incompleta, sino porque es un claro indicador de persistencia de la actividad inflamatoria de la enfermedad<sup>22</sup>. Por lo anterior, es importante llevar adelante un monitoreo clínico estrecho<sup>4,12</sup>. En la actualidad, la Resonancia Magnética (RM) tiene un rol central a partir del uso de las técnicas convencionales (T2-FLAIR, T2, T1 y T1 con contraste) en el manejo de pacientes con EM. Se recomienda, en consecuencia, realizar una resonancia magnética cerebral a partir de los 6 meses de iniciado el tratamiento, con el objetivo de que esa RM permita un recuento basal de lesiones en T2 y la comparación posterior con las sucesivas

RM. En caso en que el efecto del tratamiento comenzara más allá de este período, así como en pacientes en los que deben completar esquemas de tratamiento para conseguir el efecto completo, la RM basal debiera hacerse más allá de los 6 meses de su inicio (9-12 meses), aunque en el grupo de pacientes recibiendo terapias que deben completar esquemas (terapias de reconstitución) no está claro el momento en el que debiera hacerse la RM basal durante el seguimiento<sup>23,24</sup>. Es importante remarcar que esta RM sería considerada la basal del paciente, evitando malinterpretar como respuesta subterapéutica, cambios que sucedieran durante el período en que el medicamento indicado no haya comenzado su acción. En aquellos pacientes más activos, con más recaídas o en los que se observan más lesiones en la resonancia, puede considerarse la realización de controles más frecuentes durante el seguimiento<sup>17,24</sup>.

Un aspecto relevante en el contexto actual de terapias es contar con tratamientos que buscan reconstituir el sistema inmune y que se utilizan en ciclos de tratamiento y no de manera continua, tales es el caso de cladribina y alemtuzumab (Figura 2). Esto es importante, ya que se recomienda que los pacientes que inician estas terapias completen el esquema de tratamiento, tanto el año 1 y 2 para cladribina como para alemtuzumab respectivamente y se espere un tiempo prudencial de al menos 6 a 12 meses, tras haber completado el tratamiento y haber conseguido la reconstitución inmune y el efecto del tratamiento previo a definir una falla en caso de que persista la actividad clínica y/o radiológica<sup>4,6</sup>. Es importante también, antes de definir una falla en pacientes que se encuentren usando estos tratamientos, determinar la magnitud de la actividad respecto a la etapa previo al inicio del tratamiento, ya que en el caso de encontrar una reducción significativa de las recaídas y/o lesiones en la resonancia respecto a la etapa anterior, existe la posibilidad de estar ante la presencia de actividad residual que debe ser tenida en cuenta como tal y no como una falla<sup>25</sup>.

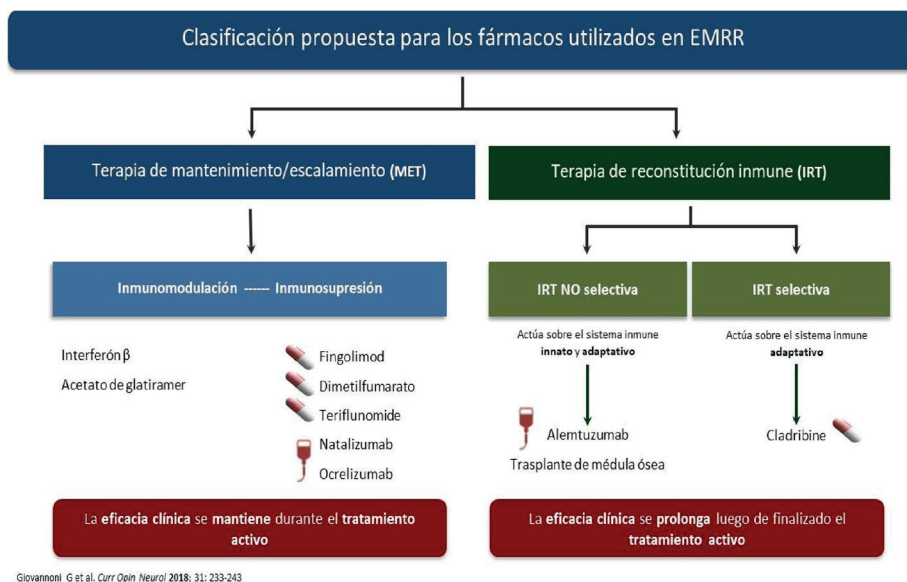


Fig. 2 Clasificación propuesta para los fármacos utilizados en EMRR  
Fuente: Giovannoni G et al. Curr Opin Neurol 2018; 31: 233-243

## Recomendaciones generales de cuidado del paciente con EM

- Una vez iniciado el tratamiento con terapias modificadoras de la enfermedad en pacientes con EMRR, se recomienda que el seguimiento clínico, sea realizado cada 3-6 meses para identificar actividad de la enfermedad.
- Una vez iniciado el tratamiento con terapias modificadoras de la enfermedad en pacientes con EMRR, se recomienda el seguimiento periódico por RM de encéfalo para identificar actividad radiológica de la enfermedad (a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento y anual una vez en tratamiento).
- Antes de evaluar y definir la falla a un tratamiento determinado en pacientes con EMRR, se recomienda estimar la adherencia correcta al tratamiento indicado para evitar el fenómeno de pseudo-falla al tratamiento.
- En el caso de utilizarse terapias de reconstitución, antes de evaluar y definir la falla al mismo, se recomienda completar el esquema terapéutico para evaluar su eficacia.

## B- Recomendaciones sobre la definición de falla del tratamiento

### Terapias de mantenimiento

- La presencia de  $\geq 2$  recaídas (independientemente de severidad y topografía) en pacientes con EMRR, una vez iniciado el tratamiento y luego de al menos 6 meses de uso correcto del mismo, manifiesta falla al tratamiento independientemente de la actividad radiológica.
- La presencia de  $\geq 3$  nuevas lesiones en la RM de seguimiento\* en T2 o en T1 con GAD en pacientes con EMRR, una vez iniciado el tratamiento y luego de al menos 6 meses de uso correcto manifiesta falla al tratamiento, independientemente de la actividad clínica.
- Un incremento, como único parámetro de actividad, de  $\geq 2$  puntos confirmados a los 3 - 6 meses en el Escala del Estado de Incapacidad Expandida (EDSS) en pacientes con EMRR una vez iniciado el tratamiento y luego de al menos 6 meses de uso correcto del mismo, manifiesta falla al tratamiento independientemente de la actividad radiológica.
- La presencia de  $\leq 2$  nuevas lesiones en la RM de seguimiento\* en T2 o en T1 con GAD en pacientes con EMRR y de 1 recaída (independientemente de severidad y topografía) una vez iniciado el tratamiento y luego de al menos 6 meses de uso correcto manifiesta falla al tratamiento.

- La presencia de 1 recaída (independientemente de severidad y topografía) en pacientes con EMRR y el incremento en  $< 2$  puntos confirmado a los 3 - 6 meses en el EDSS una vez iniciado el tratamiento y luego de al menos 6 meses de uso correcto del mismo, manifiesta falla al tratamiento.
- Si bien la progresión del deterioro cognitivo está asociada con peor pronóstico y podría hablar de persistencia de actividad de la enfermedad, no es claro aún su rol en determinar la falla al tratamiento en ausencia de otros cambios clínicos y radiológicos.
- Si bien la medición de atrofia cerebral manifiesta el proceso neurodegenerativo y su incremento está asociado con peor pronóstico, no es claro aún su rol en determinar la falla al tratamiento en ausencia de cambios clínicos y radiológicos.

Las recaídas, las lesiones en la RM y la progresión en el EDSS han sido los factores principalmente evaluados como determinantes de persistencia de actividad en el tiempo en pacientes con EMRR. Sormani y col. en un estudio multicéntrico que incluyó 1280 pacientes con EMRR proveniente de 9 centros de la red MAGNIMS demostraron que la presencia de 2 o más recaídas durante el primer año de tratamiento incrementa el riesgo de falla al tratamiento durante los tres años siguientes (48%, HR 3.81,  $p=0.001$ )<sup>26</sup>. Las recaídas fueron el primer factor ingresado al modelo en ese análisis, siendo responsable de explicar el 66% del fenómeno de falla, mientras que la presencia de nuevas lesiones en la secuencia T2 fue responsable en un 34%, mostrando la relevancia de la presencia de recaídas en la determinación de la falla en la práctica clínica<sup>26</sup>. Es importante mencionar que la severidad y el tiempo de recuperación también tienen una importancia clínica<sup>27</sup>. Los pacientes con mala recuperación o una recuperación pobre tienen más probabilidad de acumular discapacidad de forma más acelerada que aquellos pacientes en los que se observa una buena recuperación en las primeras recaídas<sup>28</sup>. Algo similar ocurre desde la RM<sup>29</sup>. Rio y col demostraron que  $\geq 1$  nueva lesión en el T2 o en la secuencia contrastada con gadolinio después del año de terapia con IFN $\beta$  se asocia con un incremento del riesgo de falla al tratamiento durante el seguimiento<sup>14,15</sup>. Dobson et al. en una revisión sistemática mostró que la actividad de la enfermedad durante los primeros 6 a 24 meses de tratamiento con IFN $\beta$  definida por 2 o más nuevas lesiones en la secuencia T2 o la secuencia T1 con contraste, predijo la falla al tratamiento y la progresión de la discapacidad de forma significativa durante el seguimiento de manera independiente sobre las recaídas y sobre el EDSS<sup>30</sup>. Sormani et al. en el estudio multicéntrico involucrando los 9 centros de MAGNIMS también describió las lesiones en resonancia y el riesgo de progresión de la enfermedad y demostró que esta aumenta significativamente cuando aparecen  $\geq 3$  nuevas lesiones independientemente de otros factores



como recaídas y modificación del EDSS<sup>26</sup>. Aunque el punto de corte puede ser subjetivo en la práctica clínica, los datos previos sugieren que el punto de corte de la RM sería de 3 o más lesiones T2 nuevas asociadas con mal pronóstico a corto y largo plazo<sup>17,26,31</sup>. Respecto al EDSS, la progresión sostenida de la discapacidad en pacientes con EMRR, después de iniciar y con al menos 6 meses de tratamiento utilizado de forma correcta, muestra la persistencia de la actividad de la enfermedad<sup>29,32</sup>. Desde los trabajos iniciales de Río et al. Se demostró la utilidad clínica de la progresión del EDSS como marcador independiente de falla al tratamiento, así como la combinación de este marcador con actividad en la RM y con la presencia de recaídas para predecir e identificar la falla al tratamiento<sup>13-15</sup>. Esta escala no está exenta de críticas, siendo las principales su naturaleza ordinal<sup>33</sup>, la moderada correlación inter e intra-observador<sup>34</sup>, la dependencia en su valoración de la capacidad de caminar que tiene el paciente sobre todo a partir de puntuaciones de 4.0 y su insensibilidad para detectar otros aspectos relevantes de la discapacidad, como por ejemplo la afectación de miembros superiores o los déficits cognitivos<sup>35</sup>. En línea con lo antes mencionado en terapias de mantenimiento, la combinación persistente de actividad ha demostrado incrementar el riesgo de progresión de la enfermedad durante el seguimiento. Río et al en el seguimiento a tres años demostró que aquellos pacientes que tenían la combinación de lesiones en la resonancia e incremento del EDSS presentaban un incremento de riesgo significativo de progresión de la enfermedad durante el seguimiento (OR 24.7,  $p=0.006$ )<sup>16</sup>. De la misma manera, la persistencia de actividad inflamatoria focal traducida por recaídas y lesiones en la secuencia T2 o en T1 con GAD manifiesta falla al tratamiento. Río et al muestra que la combinación de brotes y recaídas incrementa el riesgo de nuevos brotes y progresión de la enfermedad durante el seguimiento (OR 7.9  $p<0.001$  y OR 9.1  $p=0.003$  respectivamente)<sup>16</sup>, mientras que Sormani et al, confirma estos resultados que si bien el riesgo de falla y progresión no es el mismo es significativamente mayor que en pacientes en los que no se observa actividad (probabilidad de no progresión del EDSS a los tres años 72% para pacientes con 1 recaída y  $\leq 2$  lesiones en RM)<sup>26</sup>. Los pacientes EMRR pueden presentar deterioro cognitivo (velocidad de procesamiento, atención/vigilancia sostenida y memoria verbal siendo los principales dominios afectados)<sup>12,17,36-38</sup>. La progresión del deterioro cognitivo se relaciona con peor pronóstico en términos de afectación laboral, disfunción social, calidad de vida y desórdenes familiares<sup>36-38</sup>. Actualmente, las evaluaciones frecuentes de la función cognitiva son recomendadas para identificar disfunciones que podrían ser manejadas<sup>6,12</sup>. Sin embargo, no existe un acuerdo unánime sobre si los cambios cognitivos indican progresión de la enfermedad en ausencia de otra evidencia clínica y/o radiológica<sup>12,17,31</sup>. Se necesitan más datos en este campo para determinar el rol de los cambios en la cognición al momento de definir una falla en el tratamiento en curso y decidir un cambio o no en el mismo.

Algo similar ocurre desde la medición de atrofia cerebral. Los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que la atrofia cerebral temprana se correlaciona significativamente con progresión de la discapacidad tanto física como cognitiva en pacientes con EM<sup>39-45</sup>. Esta medida es muy utilizada en los ensayos clínicos de fase III<sup>43,44</sup>. Sin embargo, la detección confiable de la atrofia en pacientes individuales en el contexto de la práctica clínica constituye un gran desafío clínico por las numerosas limitaciones que presenta<sup>24,44</sup>. Entre estas encontramos factores tales como la pseudoatrofia inducida por el tratamiento, la disponibilidad de la medición, el fenómeno de hidratación, el tabaquismo y otros factores externos que pueden sesgar la medición y afectarla independientemente de la enfermedad<sup>24</sup>. Es por lo anterior que, si bien la comprensión de la pérdida de volumen cerebral ha aumentado en los últimos años, aún no puede recomendarse en clínica para su uso en la toma de decisiones individualmente en los pacientes afectados para el diagnóstico, pronóstico o identificación del fracaso del tratamiento<sup>12,24,31</sup>.

### Terapias de reconstitución (alemtuzumab/cladribine)

- La presencia de  $\geq 2$  recaídas (independientemente de severidad y topografía) en pacientes con EMRR, una vez iniciado el tratamiento y luego del uso completo del tratamiento, manifiesta falla al tratamiento.
- La presencia de  $\geq 3$  nuevas lesiones en la RM de seguimiento\* en T2 o en T1 con GAD en pacientes con EMRR, una vez iniciado el tratamiento y luego del tratamiento completo manifiesta falla al tratamiento, independientemente de la actividad clínica.
- La presencia de  $\leq 2$  nuevas lesiones en la RM de seguimiento\* en T2 o en T1 con GAD en pacientes con EMRR y de 1 recaída (independientemente de severidad y topografía) una vez iniciado el tratamiento y luego del tratamiento completo manifiesta falla al tratamiento.

Las terapias de reconstitución inmune representan un concepto emergente para el tratamiento de la esclerosis múltiple ya que, siendo administradas durante un corto periodo de tiempo, son capaces de inducir la remisión a largo plazo de la enfermedad<sup>4,6,7,25</sup>. El efecto biológico de estos fármacos es mucho más prolongado que su vida media y por lo tanto definir la falla terapéutica y su manejo ulterior difiere claramente de lo establecido y consensuado en relación con las terapias de mantenimiento o escalamiento<sup>4,6,7,25</sup>.

Como se ha dicho anteriormente y considerando que el efecto biológico de las terapias de reconstitución inmune es mucho más prolongado que su vida media, definir la falla terapéutica no solo difiere de lo establecido con relación a las terapias de mantenimiento o escalamiento, sino que por el momento no existe un claro consenso.

Meuth y col<sup>46</sup>, consideran que una significativa actividad de la enfermedad definida como la presencia de una recaída severa o  $\geq 2$  recaídas o la progresión en  $\geq 1$  puntos en la escala EDSS y confirmada a 6 meses durante el 1<sup>er</sup> año de tratamiento con terapias de reconstitución inmune, debería ser considerada una falla al tratamiento y estos pacientes cambiados a otra terapia de alta eficacia. Estos son particularmente aplicables a pacientes en los que la actividad de la enfermedad bajo tratamiento es mayor o más grave respecto de la terapia previa.

La respuesta a alemtuzumab deberá ser interpretada en el contexto de los tratamientos previos recibidos y su mecanismo de acción. Esto es especialmente válido para pacientes que recibieron tratamiento con fármacos secuestradores de leucocitos (natalizumab y fingolimod) antes de su cambio a alemtuzumab, dado que la suspensión de estos se asocia a una reactivación clínica y/o imagenológica de la enfermedad. Cierta grado de actividad de la enfermedad puede presentarse durante el 1<sup>er</sup> año de tratamiento hasta tanto alemtuzumab inicia su acción<sup>47</sup>.

En el caso de cladribine, una actividad moderada de la enfermedad después de completar el primer ciclo de tratamiento no proporciona una razón de peso para modificar la conducta terapéutica particularmente si esta actividad ocurre precozmente (<3 meses) durante el 1<sup>er</sup> año de tratamiento, ya que podría relacionarse con un efecto inmunológico incompleto del fármaco. Para evaluar completamente la eficacia del tratamiento, estos pacientes deberían completar el segundo curso de tratamiento durante el año 2.

Los pacientes incluidos en los estudios pivotaes fase II y III de alemtuzumab podían ser retratados si reunían criterios de actividad de la enfermedad (definida como  $\geq 1$  recaídas o  $\geq 2$  nuevas lesiones en T2 o agrandamiento de previas o nuevas lesiones gadolinio positivas) luego de completados los 2 años de tratamiento. Esta actividad debía ser sensiblemente menor a la presentada por el paciente antes del inicio de la terapia. En la fase de extensión a 5 años, un 30% de los pacientes recibieron un 3<sup>er</sup> curso, 12% un 4<sup>to</sup>, 2% un 5<sup>o</sup>, y un 1% un 6<sup>to</sup>. En todos los casos se administraron 12 mg de alemtuzumab en 3 días consecutivos<sup>48</sup>.

El retratamiento con cladribine durante los años 3 y 4 no ha sido formalmente investigado en el contexto de un ensayo clínico. La extensión del estudio CLARITY (CLARITY EXT) mostró una mayor incidencia de linfopenia y otros efectos adversos en los pacientes que sostuvieron el tratamiento con cladribine durante los años 3 y 4 sin beneficios adicionales sobre la actividad de la enfermedad<sup>25</sup>.

La persistencia de actividad clínica o imagenológica de la enfermedad más allá del año 4 representa una falla al tratamiento y los pacientes deben ser cambiados a otra terapia de alta eficacia<sup>46</sup>.

La persistencia de actividad focal de la enfermedad reflejada en la RM a través de la aparición de nuevas lesiones en T2 o T1 con GAD o en la clínica a través de las recaídas es un claro indicador de inadecuado control de la enfermedad por parte de cladribine.

Meuth y col.<sup>46</sup> también consideran que la presencia de >2 nuevas lesiones en la RM de cerebro o bien 1 nueva lesión en la RM medular luego de haber completado el 1<sup>er</sup> año de tratamiento con cladribine debería ser considerado como una falla terapéutica.

Debe tenerse en cuenta que la persistencia de una significativa actividad combinada de la enfermedad (recaídas, actividad en la RM y progresión de la discapacidad medida por EDSS), una vez iniciado o completado el tratamiento con terapias de reconstitución inmune, refleja la posibilidad de que el fenómeno inmunomediado no se encuentre adecuadamente controlado por lo que el cambio a una terapia de alta eficacia debe ser considerado.

## CONCLUSIONES

En nuestro consenso proponemos simples recomendaciones tendientes a optimizar el seguimiento del paciente con EMRR en tratamiento, con el objetivo de rápidamente detectar actividad de la enfermedad y definir una falla al tratamiento, entendiendo que la definición de una falla debe llevar a tomar una conducta de cambio del tratamiento para evitar la pérdida de tiempo que conduzca al paciente a la pérdida irreversible del parénquima del SNC y la consecuente acumulación de discapacidad física y/o cognitiva.

Una limitación importante de estas recomendaciones es el acceso a los estudios necesarios para poder identificar la actividad (la resonancia principalmente) por un lado y el poder evaluar al paciente de forma apropiada para identificar cambios en su estado físico que hablen de actividad de la enfermedad. Sin embargo, la optimización del uso de las técnicas de resonancia, así como una mejora en la evaluación de los pacientes y una mayor comprensión del fenómeno patológico están permitiendo aplicar de forma más precisa y precoz estos aspectos en la identificación de la falla al tratamiento en EM<sup>24</sup>.

En conclusión, estas recomendaciones de consenso intentan contribuir a definir la falla al tratamiento en EMRR basado en la evidencia existente, en la experiencia médica local y en la práctica clínica asistencial. Esperamos que este documento ayude a los médicos, financiadores y otros profesionales involucrados en el cuidado de pacientes con EM, a tomar decisiones en su práctica clínica diaria local. También esperamos contribuir a la mejora del estándar de atención de los pacientes con EM en nuestro País.

**\*RM de seguimiento: es la RM realizada posterior a la RM basal, que es la que se realiza a los 6 meses de haber comenzado la terapia seleccionada.**

## CONFLICTO DE INTERÉS

Dr. Luis Alberto García Valle ha participado en actividades educativas patrocinadas por los laboratorios Merck, Roche y Procter and Gambel. Dr. Gerardo Ali Reyes ha recibido Fondos para investigación de Servier y Supernums Pharmaceutical. Dra. María J. Ayerdis, Dr. José Luis Giroud, Dr. Jorge Martínez Cerrato declaran no tener conflicto de interés.

## FINANCIAMIENTO

El siguiente trabajo se realizó a través un grant irrestricto del laboratorio Roche CAC. El sponsor no intervino en las afirmaciones a desarrollar ni en el contenido científico a tratar.

## REFERENCIAS

- Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7(3):268-277.
- Montalban X, Tintore M. Multiple sclerosis in 2013: novel triggers, treatment targets and brain atrophy measures. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(2):72-73.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938-952.
- Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet.* 2017;389(10076):1347-1356.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;378(2):169-180.
- Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratín P, Comi G. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler.* 2019;25(5):627-636.
- Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(4):329-333.
- Prosperini L, Mancinelli CR, Solaro CM, et al. Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics.* 2020;17(3):994-1004.
- Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA.* 2019;321(2):175-187.
- Kalincik T, Brown JW, Robertson N, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2017;16(4):271-281.
- Signori A, Izquierdo G, Lugaresi A, et al. Long-term disability trajectories in primary progressive MS patients: A latent class growth analysis. *Mult Scler.* 2017;1352458517703800.
- Cristiano E, Rojas JI, Alonso R, et al. Consensus recommendations on the management of multiple sclerosis patients in Argentina. *J Neurol Sci.* 2020;409:116609.
- Rio J, Auger C, Rovira A. MR Imaging in Monitoring and Predicting Treatment Response in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017;27(2):277-287.
- Rio J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(10):553-560.
- Rio J, Nos C, Tintore M, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2006;59(2):344-352.
- Rio J, Rovira A, Blanco Y, et al. [Response to treatment with interferon beta in patients with multiple sclerosis. Validation of the Rio Score]. *Rev Neurol.* 2016;63(4):145-150.
- Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020;47(4):437-455.
- Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(3):307-323.
- Bell BG, Spencer R, Avery AJ, Campbell SM. Tools for measuring patient safety in primary care settings using the RAND/UCLA appropriateness method. *BMC Fam Pract.* 2014;15:110.
- Santori G, Fontana I, Valente R, Ghirelli R, Valente U. Application of the RAND/UCLA Appropriateness Method to evaluate an information system for kidney/pancreas transplantation in adult recipients. *Transplant Proc.* 2008;40(6):2021-2023.
- Scott TF. Understanding the impact of relapses in the overall course of MS; refinement of the 2 stage natural history model. *J Neuroimmunol.* 2017;305:162-166.
- Paz Soldan MM, Novotna M, Abou Zeid N, et al. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;84(1):81-88.
- Brisset JC, Kremer S, Hannoun S, et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *J Neuroradiol.* 2020;47(4):250-258.
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021.
- Sorensen PS, Centonze D, Giovannoni G, et al. Expert opinion on the use of cladribine tablets in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420935019.
- Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, et al. Assessing response to interferon-beta in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology.* 2016;87(2):134-140.
- Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology.* 2003;61(11):1528-1532.
- Mowry EM, Pesic M, Grimes B, Deen S, Bacchetti P, Waubant E. Demyelinating events in early multiple sclerosis have inherent severity and recovery. *Neurology.* 2009;72(7):602-608.



29. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler.* 2020;1352458520925369
30. Dobson R, Rudick RA, Turner B, Schmierer K, Giovannoni G. Assessing treatment response to interferon-beta: is there a role for MRI? *Neurology.* 2014;82(3):248-254.
31. Gasperini C, Prosperini L, Tintore M, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology.* 2019;92(4):180-192.
32. Kappos L, Butzkueven H, Wiendl H, et al. Greater sensitivity to multiple sclerosis disability worsening and progression events using a roving versus a fixed reference value in a prospective cohort study. *Mult Scler.* 2018;24(7):963-973.
33. Learmonth YC, Motl RW, Sandroff BM, Pula JH, Cadavid D. Validation of patient determined disease steps (PDDS) scale scores in persons with multiple sclerosis. *BMC neurology.* 2013;13:37.
34. Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, et al. Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology.* 1992;42(4):859-863.
35. Inojosa H, Proschmann U, Akgun K, Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol.* 2019.
36. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2012;259(1):139-146.
37. Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, et al. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology.* 2013;80(2):210-219.
38. Uher T, Blahova-Dusankova J, Horakova D, et al. Longitudinal MRI and neuropsychological assessment of patients with clinically isolated syndrome. *J Neurol.* 2014;261(9):1735-1744.
39. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(10):1297-1305.
40. Moccia M, de Stefano N, Barkhof F. Imaging outcome measures for progressive multiple sclerosis trials. *Mult Scler.* 2017;23(12):1614-1626.
41. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One.* 2014;9(3):e90509.
42. Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *J Comput Assist Tomogr.* 2001;25(3):466-475.
43. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2014;75(1):43-49.
44. Sormani MP, Kappos L, Radue EW, et al. Defining brain volume cutoffs to identify clinically relevant atrophy in RRMS. *Mult Scler.* 2017;23(5):656-664.
45. Ziemssen T, De Stefano N, Pia Sormani M, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(5):460-469.
46. Meuth SG, Bayas A, Kallmann B, et al. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(16):1965-1969.
47. Wiendl H, Calabresi PA, Meuth SG. Defining response profiles after alemtuzumab: Rare paradoxical disease exacerbation. *Neurology.* 2018;90(7):309-311.
48. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(6):449-457.

#### Tabla 1: Glosario de términos

**1: Enfermedad activa o con actividad:** la enfermedad está activa o con actividad desde la clínica cuando hay recaídas o brotes de la enfermedad/ desde la resonancia cuando aparecen una o más nuevas lesiones en el T1 con realce de contraste o en las secuencias T2.

**2: Enfermedad progresiva o progresión de enfermedad:** se habla de enfermedad progresiva o progresión de enfermedad cuando se objetiva un incremento en la discapacidad física sin recuperación o retorno al estado funcional previo. La progresión es clínica, no habiendo parámetros de resonancia para definir este proceso.

**3: Empeoramiento de la enfermedad:** incremento de la discapacidad física como resultado de recaídas clínicas o de la progresión de la enfermedad.

**4: Progresión o empeoramiento confirmado: incremento de la discapacidad física confirmada luego de un período determinado de tiempo (por ejemplo 3, 6 o 12 meses).** La confirmación habla de irreversibilidad

**5: Incremento de la discapacidad física:** en EM se han propuesto múltiples escalas, la más comúnmente utilizada en la práctica clínica y en el contexto de los ensayos clínicos es el incremento de la discapacidad medido por el EDSS.