

ARTICULO CIENTÍFICO

Efectos adversos por el uso de la biomodulina T y la corticotropina en pacientes con esclerosis múltiple

Adverse Reactions due to the Usage Of adverse Effects due to the Usage of T biomodulina and corticotropin in Patients Suffering from Multiple Sclerosis

Dra. Rosa Francisca Lara Rodríguez¹, Lic. Román Rodríguez², AIC. Alicia Vargas Batista³, Dra. Miriam Bolet Arostavista⁴, Lic. Rebeca Amada Fernández Carriera⁵, Lic. Idalmis Suárez Luis⁶, Dra. Alina González-Quevedo Montegudo⁷, Dr. Lorenzo Gómez Morales⁸

¹ Especialista de I Grado en Neurología. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Calixto García". ² Licenciado en Bioquímica. Laboratorio de Inmunomoduladores ³ Asistente de Investigación Científica. Centro de Ensayos Clínicos. ⁴ Especialista de II Grado en Nutrición. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Calixto García". ⁵ Licenciada en Bioquímica. Instituto de Neurología y Neurocirugía. ⁶ Licenciada en Inmunología. Instituto de Neurología y Neurocirugía. ⁷ Dr CM. Instituto de Neurología y Neurocirugía. ⁸ Especialista de I Grado en Neurología Hospital Finlay.

RESUMEN

Fundamento: La biomodulina T es un producto natural tímico con acción antiinflamatoria y acción inmunomoduladora. La corticotropina es un esteroide utilizado también en el tratamiento de la esclerosis múltiple. **Objetivo:** Comparar el comportamiento de efectos adversos de la biomodulina y la corticotropina en el tratamiento de la esclerosis múltiple. **Métodos:** Ensayo clínico fase II, abierto, aleatorizado y controlado, sobre 17 pacientes con esclerosis múltiple a los que se les aplicó el siguiente tratamiento: a un grupo se le suministró 100 miligramos por vía endovenosa de biomodulina por 10 días, 20 miligramos los siguientes 20 días; al otro grupo 1 miligramo de corticotropina por 10 días, seguido de 0,5 mg por los restantes 20 días. Se evaluaron los eventos adversos a los 10 y 30 días, clasificando su intensidad como ausentes, ligeros, moderados, severos, muy severos, así como duración y tipo de evento. **Resultados:** Se evaluó la seguridad en 8 pacientes con biomodulina y 7 con corticotropina. Ocurrieron 40 eventos adversos: 24 con corticotropina y 16 con biomodulina (80 y 53,3 % respectivamente). Fueron más frecuentes los eventos ligeros con biomodulina que con corticotropina (56 y 18 % respectivamente), mientras fueron más frecuentes los moderados con corticotropina. Fue más corto el tiempo

de duración de los eventos producidos por biomodulina.

Conclusiones: La biomodulina fue segura en el tratamiento de la esclerosis múltiple pues sus efectos adversos fueron menos intensos y de menor duración.

Palabras clave. Receptores de corticotropina/adm; Extractos del timo/adm; Esclerosis múltiple; Ensayos clínicos

ABSTRACT

Fundament: T biomodulina is a thymic natural product with anti-inflammatory and immunomodulator action. Corticotropin is a steroid which is also used in the treatment of multiple sclerosis. **Objectives:** To compare the adverse effects of the biomodulina and corticotropin in the treatment of multiple sclerosis. **Methods:** Phase II clinical trial, open, randomized and controlled on 17 patients suffering from multiple sclerosis to whom the following treatment was applied: group one, 100mg IV biomodulina during 10 days, 20 mg the following 20 days; group two: 1 mg of corticotropin during 10 days followed by 0,5 mg the very next 20 days. The adverse events were evaluated from the 10th day up to the 30th day classifying its intensity as absent, mild, moderate, severe, very severe. The duration and the type of event were also classified. **Results:** Safeness on 8 patients treated with biomodulina and 7 patients treated with corticotropin were assessed. 40 adverse events took

Recibido: 16 de enero de 2007

Aprobado: 20 de febrero de 2007

Correspondencia:

Rosa F. Lara Rodríguez
Hospital Calixto García
Calle Universidad e / G y J Vedado, C. de La Habana
E-mail: rosalara@infomed.sld.cu

place: 24 patients in whose corticotropin was used, 16 in the treatment with biomodulina (80 and 53, 3% respectively), while the moderate adverse reactions in the usage of corticotropin were more frequent. The shorter period of time of the events was produced by biomodulina. **Conclusions:** The usage of biomodulina was safer in the treatment of multiple sclerosis because the adverse events as well as the period of time were less intense.

Key words: Receptors; Corticotropin/ad; Thymus Extracts/ad; Multiple Sclerosis; Clinical Trials

INTRODUCCIÓN

La biomodulina es un producto natural compuesto por fracciones específicas del timo de ternera, de naturaleza polipeptídica. Biomodulina T (BT) tiene una acción cito-restauradora y también inmunomoduladora al estimular la mitosis linfoblastoide, con lo que normaliza la diferenciación de linfocitos T, además en modelos de inflamación aguda, edema e inflamación crónica posee un efecto antiinflamatorio al modular la respuesta inflamatoria inducida, así como inhibir la liberación de ácido araquidónico por los macrófagos. Esta actividad es detectable al menos hasta las 24 horas posteriores a la administración del medicamento.

La glándula timo tiene una función vital para el organismo dentro del sistema inmunológico, al producir y secretar un conjunto de polipéptidos que actúan en la diferenciación de los linfocitos T, asegurando un normal desarrollo de los mecanismos de la inmunidad celular y humoral timo-dependientes, estos factores además interactúan con el Sistema Nervioso Central como inmunotransmisores.

La BT se comporta como un regulador de la respuesta inmune en dependencia del estado previo del sistema inmune de cada individuo pues los bajos respondedores aumentan la respuesta, los medios no la incrementan mucho y los altos respondedores bajan la respuesta. Se ha logrado una concentración óptima entre 1 y 10 ug/ml aproximadamente de BT con la cual se obtiene la máxima estimulación celular. Se ha utilizado con éxito en fase experimental, y en trabajos previos con buena respuesta de los pacientes al fármaco.

La esclerosis en placas es una enfermedad genética compleja asociada con la inflamación en la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC), mediada por células T, auto reactivas, la expansión clonal de células B y sus productos, los anticuerpos, como signos de inflamación del SNC; se estudian nuevos métodos para definir la patología molecular de la enfermedad humana.

La EM, es más común en hembras y a menudo las primeras manifestaciones clínicas se manifiestan durante la juventud (tercera década de la vida). Puede categorizarse clínicamente como EM exacerbación-remisión, forma clínica más frecuente que se observa en el 85-90 % de los pacientes, la EM progresiva primaria,

que es muy infrecuente y solo se observa en el 7 % del total de los pacientes, se caracteriza por múltiples lesiones en la médula espinal. Otra forma clínica es la secundaria progresiva, que es la evolución natural de la primera forma descrita.

Los brotes de exacerbación (recaídas, "ataques"), se presentan típicamente en forma subaguda, con síntomas que se desarrollan durante horas a varios días, persistiendo durante varios días o semanas, y disipándose gradualmente.

El concepto de exacerbación consiste en, aparición de nuevos síntomas o el empeoramiento de los ya existentes atribuibles a la enfermedad, acompañado de elementos en el examen neurológico que se mantengan por un período mayor de 24 horas en ausencia de fiebre y precedido de estabilidad durante 30 días.

Los ataques, probablemente, se producen por el tráfico activo de células T mielino-reativas en el SNC, causando la inflamación aguda con edema asociado.

El perfil celular inflamatorio de las lesiones activas se caracteriza por la infiltración perivascular de las células de T oligoclonales, consistentes en CD4+/CD8 células de T y monocitos, las células B se presentan ocasionalmente y las aún menos frecuentes células plasmáticas. Los linfocitos pueden encontrarse normales apareciendo la sustancia blanca más allá del margen de desmielinización activa, los macrófagos son muy prominentes.

En el tratamiento de las exacerbaciones se han utilizado los esteroides por su efecto antiinflamatorio, la molécula más antigua empleada con efectividad es la conocida ACTH (corticotropina), que actualmente cedió su lugar a la metilprednisolona, debido a la recuperación más inmediata que produce y la utilización oral, que se plantea con efectos similares a las anteriores medicaciones, en este grupo se han recomendado la metilprednisolona, la dexametazona, entre otras.

Durante la exacerbación ocurre primero un proceso de edema e inflamación que conlleva o no a la desmielinización, y posteriormente a la degeneración axonal recientemente descrita por Trapp, que es responsable de la gran discapacidad que se produce a lo largo del tiempo, cuestión que se ha puesto en evidencia y que no son capaces de controlar por sí solos los esteroides, lo que ha hecho que actualmente surjan drogas inmunomoduladoras cada vez más eficaces, como los interferones beta y el copolimero que han sido evaluados a largo plazo y han ofrecido una eficacia de un 60-65 % para los Interferones y de un 83 % para acetato de glatiramero pero que a su vez no están exentas de fenómenos adversos importantes que las hacen intolerables para la gran mayoría de los pacientes a largo plazo.

Además se ha estudiado el uso de inmunosupresores como el Mitoxantrone, aprobado por la FDA en el 2000, que han logrado una eficacia de un 74 % pero que se acompañan de reacciones adversas más agresivas, por

ejemplo depresión de la médula ósea, disfunción hepática y reacciones de cardiotoxicidad.

Es conocida la necesidad cada vez mayor de lograr el control del proceso inflamatorio inicial que hace que el paciente se recupere totalmente de la crisis sin secuelas. Es por ello que en los ensayos clínicos se utiliza, además de la medida de la discapacidad, el conteo del número de lesiones en resonancia magnética nuclear, ya que a mayor número de lesiones mayor discapacidad, y el objetivo es frenar este proceso.

La habilidad de los esteroides en megadosis de detener y provocar la remisión del brote, es una evidencia clínica, pero también es reconocida la alta incidencia de efectos adversos, en los individuos bajo este tratamiento, y es una contraindicación en otras muchas afecciones, lo que nos obliga a la búsqueda de nuevos fármacos con reacciones adversas menos severas e iguales posibilidades de resolución.

Por todos los razonamientos anteriores realizamos este ensayo con el objetivo de comparar el comportamiento de efectos adversos de la biomodulina y la corticotropina en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

MÉTODOS

Ensayo clínico fase II, abierto, aleatorizado y controlado, sobre 17 pacientes con esclerosis múltiple a los que se les aplicó el siguiente esquema de tratamiento:

| Grupo | Tratamiento | Forma de administración | Dosis | Duración | Frecuencia |
|----------|---------------|---|--------|--------------------------|---------------------|
| Grupo I | Biomodulina T | Infusiones endovenosas (500cc) de dextrosa al 5% durante 4 horas. | 100 mg | 10 días | Días alternos |
| | | Endovenoso | 20 mg | 20 días | 3 veces por semana |
| Grupo II | ACTH | Infusiones de dextrosa al 5% durante 6-8 horas | 1 mg | 3 días | Diario. |
| | | Inyección intramuscular | 0,5 mg | Del cuarto al décimo día | Cada 12 horas |
| | | | 0,5 mg | Durante 20 días | 3 veces a la semana |

Para la evaluación de la seguridad se recogió la aparición de eventos adversos que pudieran ocurrir por el uso de los medicamentos; se previó la aparición de los siguientes eventos adversos durante el uso de la BT: fiebre, rubor facial, cefalea, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, en cuyo caso el especialista podía

tomar una decisión terapéutica de acuerdo con la intensidad de este (la cuál podía ser reducción de la dosis o suspensión temporal del tratamiento, de ser necesario, en eventos adversos severos e inesperados). En el caso de la ACTH se conocía que podía producir aumento de la presión arterial, edemas y sequedad de la piel.

Todos los eventos fueron anotados en los cuadernos de recogida de datos de cada paciente, en los modelos correspondientes a cada consulta (10 y 30 días) clasificándolos en los siguientes grados según su intensidad:

- 0: Ausente
- 1: Ligero: No requiere de tratamiento.
- 2: Moderado: Requiere de tratamiento pero cede con este.
- 3: Severo: Requiere hospitalización o no cede al tratamiento.
- 4: Muy severo: Pone en peligro la vida del paciente.

Se establecieron medidas para el tratamiento de las complicaciones y eventos adversos, entre las que se encuentran:

- Cualquier evento adverso que alcanzara el grado 4 (Muy Severo) implicaba suspensión del tratamiento.
- Cualquier evento adverso que alcanzara el grado 3 (Severo) implicaba suspensión del tratamiento durante una semana y reanudar luego a la misma dosis. Si reaparecía el evento se suspendía el tratamiento definitivamente.
- Los eventos generales tales como fiebre se debían combatir con analgésicos y antipiréticos como la dipirona.
- La hipertensión arterial se trató con nifedipina 1 tab. sublingual (10mg), si a la hora se mantenía igual, otra tableta.
- En el caso de aparecer alguna reacción anafiláctica durante el estudio, se orientó suspenderlo y utilizar esteroides, antihistamínicos e hidratación, según la dosis necesaria a criterio del investigador responsable (IR).
- Otros eventos adversos serían tratados sintomáticamente según los criterios del servicio.

Se tuvieron en cuenta las siguientes variables: Reacción adversa (RA), intensidad de la RA. tipo de RA. (Fiebre/ Cefalea/ Rubor). Se utilizó el test de puntajes medios para realizar los análisis.

Para las salidas del estudio y cumplimiento del tratamiento, se realizó un análisis similar al de eventos adversos (EA) sustituyendo la primera columna por las variables: Salida del estudio (Si/No), causa de interrupción del tratamiento (Abandono Voluntario / Reacción Adversa / Muerte inesperada/Suspensión del estudio) y cumplimiento del tratamiento (Si/No).

Para el análisis de los eventos adversos se determinó la frecuencia de cada evento adverso y la intensidad. Se

listó por código de identificación (CI) del paciente (Iniciales del Hospital y número de inclusión) el evento presentado, la intensidad, duración y el tratamiento administrado para el evento.

Todos los modelos fueron enviados al Centro de Ensayos Clínicos para su introducción en bases de datos confeccionadas con este propósito. Los datos se introdujeron de manera separada y doble (dos operadores y dos máquinas) de forma tal que se pudo realizar su limpieza (la comparación de las bases, que se repitió hasta obtener bases iguales) para su posterior manipulación en el análisis estadístico. Para la conservación de la información se estableció que los cuadernos de recogida de datos, bases de datos (impresas y en disquetes) e historias clínicas serían guardados junto con las investigaciones complementarias durante 15 años por el Centro Productor y por el IR de cada institución participante.

Los resultados se presentan en tablas de contingencia y gráficos de barras que los describen visualmente.

RESULTADOS

Se evaluó la seguridad en 16 de los 17 incluidos en el ensayo ya que el paciente JA01 no se trató, (abandonó el hospital antes de administrársele el medicamento), en el paciente FA05, que también constituyó abandono del ensayo, solo se evaluó la seguridad las primeras 24 horas y no se reportó aparición de ningún EA. Del resto de los pacientes (15) distribuidos 8 en el grupo con BT y 7 en el grupo de ACTH, los cuales fueron expuestos al tratamiento durante los 30 días que duró, se recogieron los EA durante este período.

Para los EA se analizaron los datos de todos los individuos incluidos en el estudio. En la distribución de

las personas que presentaron eventos, los pacientes del grupo con ACTH presentaron en su totalidad EA a diferencia del grupo con BT.

Ocurrió un total de 40 eventos en los 17 pacientes incluidos. De éstos, 16 correspondieron al grupo con BT y 24 al grupo con ACTH, lo que representa respectivamente un 53,33 % y 80, 0 % del total de eventos.

El evento adverso más frecuente fue la cefalea que se presentó en un 37, 5 % en el grupo con BT y en un 16 % en el grupo con ACTH. Le siguieron en frecuencia el dolor y el enrojecimiento en el sitio de inyección (SI) con proporciones similares para ambos grupos en tratamiento. Eventos tales como edemas, sequedad de la piel, y aumento de la tensión arterial solo se presentaron en el grupo con ACTH.

En el grupo con BT, además, se presentaron en proporciones importantes la fiebre y el rubor facial que constituyeron el 12, 5 % de los eventos cada uno. Además se presentaron de manera aislada eventos tales como astenia marcada, depresión, disartria y somnolencia, los cuales no estaba previsto que pudieran aparecer con el medicamento en estudio. En los pacientes tratados con ACTH se evidenciaron en igual proporción los eventos rubor facial, cefalea, dolor, enrojecimiento en el sitio, aumento de tensión arterial, y sequedad de la piel (8,30 %) y en una proporción inferior fiebre (12,5 %) y edemas (4,16 %). Respecto a eventos no previstos sucedió en una paciente acidez y vómitos, y en otra convulsiones (intensidad ligera) que fueron interpretadas por la IR como una reacción alérgica al medicamento.

Tabla 1. Frecuencia de eventos adversos por grupo de tratamiento.

| Tipo de evento adverso | Medicamento | |
|--|---------------|--------------|
| | Biomodulina T | ACTH |
| Cefalea | 6 (37.5 %) | 4 (16 %) |
| Dolor sitio de inyección | 1 (6.25 %) | 3 (12,50 %) |
| Enrojecimiento sitio de inyección | 1 (6.25 %) | 3 (12,50 %) |
| Edemas | 0 | 1 (4.16 %) |
| Sequedad de la piel | 0 | 2 (8.30 %) |
| Aumento de la tensión arterial | 0 | 2 (8.30 %) |
| Fiebre | 2 (12.5 %) | 2 (8,30) |
| Rubor facial | 2 (12.5 %) | 2 (8,30) |
| Astenia marcada | 1 (6.25 %) | 1 (4,16) |
| Depresión | 1 (6.25 %) | 0 |
| Disartria | 1 (6.25 %) | 1 (4,16) |
| Somnolencia | 1 (6.25 %) | 0 |
| Convulsiones | 0 | 1 (4.16 %) |
| Vómitos | 0 | 1 (4.16 %) |
| Ansiedad | 0 | 1 (4.16 %) |
| Total | 16 (100.0 %) | 24 (100.0 %) |

Tabla 2. Listado de los eventos adversos según pacientes.

| Tipo de EA | CI. y EA | Tto. | Intensidad | Días | Medicación |
|-------------------------------|---|-----------|---------------------|------|-----------------------------|
| Fiebre | FA06, FA08, CG01, 04 | BMT, ACTH | Ligera,mod. | 1 | Dipirona |
| Rubor facial | CJF01, FA08 | BMT | Ligero | 10 | -- |
| Cefalea | CJF01, FA01, 04, 06, 07, 08, 09, 10, CG01, 02 | BMT, ACTH | Ligera Moderada | 7 | Dipirona |
| Dolor sitio de inyección (SI) | FA03, FA06, CG01, 02 | ACTH, BMT | Moderado, Ligero | 8 | Fomentos fríos, Dipirona |
| Enrojecimiento (SI) | FA06, FA03, CG01, 02 | BMT, ACTH | Ligero moderado | 8 | Fomentos fríos |
| Aumento de la TA | FA01, CG03 | ACTH | Moderado | 2 | Nifedipina |
| Sequedad Piel | FA01, CG03 | ACTH | Moderada | 30 | Crema Inerte |
| Astenia marcada | FA02, CG04 | BMT, ACTH | Moderada | 27 | Vitaminas, reposo |
| Depresión | FA07 | BMT | Moderada | 7 | Psicoterapia |
| Disartria | FA08, CG04 | BMT, ACTH | Ligera | 1 | Apoyo Psicológico |
| Somnolencia | FA09 | BMT | Moderada | 1 | - |
| Convulsiones | CG04 | ACTH | Moderada | 1 | Faustan, Benadrilina |
| Ansiedad | CG04 | ACTH | Moderada | 1 | Faustan, Benadrilina |
| Vómitos | CG04 | ACTH | Moderada | 1 | Dimenhidrinato |

Los EA se manifestaron ligeros y moderados en intensidad, no se presentaron eventos graves, no hubo diferencias significativas entre uno y otro grupo de tratamiento.

La mayor duración de los eventos correspondió a la ACTH, en cuanto al rubor facial que en algunos pacientes se mantuvo durante los 30 días de tratamiento, así como la astenia y la depresión, son síntomas que aparecen en la EM con alta frecuencia y constituyen manifestaciones subjetivas difíciles de medir. La intensidad de cada evento adverso se clasificó de ligera en 12 pacientes, moderada en 28; no se presentaron eventos severos ni muy severos en nuestro estudio.

En cuanto al tiempo de duración de los eventos en el tratamiento esteroideo, en cada uno de los pacientes, el tratamiento en cada caso y la intensidad de los síntomas, observamos que los de mayor duración, que se mantuvieron durante todo el tratamiento, fueron: el edema, la sequedad de la piel, y el dolor en el SI, reacciones típicas del tratamiento esteroideo.

Los eventos adversos de mayor duración se manifestaron en los pacientes bajo tratamiento con ACTH.

Durante la ejecución de la investigación el paciente con código de identificación FA08 desarrolló un evento adverso de intensidad moderada (fiebre), este correspondió al grupo tratado con BT y presentó, luego

de incluido en el ensayo, una sepsis urinaria como complicación de la disfunción esfinteriana secundaria a la mielitis, que requirió sondaje vesical y Oedecación antimicrobiana, situación que posteriormente se pudo confirmar a través de los exámenes complementarios realizados al paciente (leucograma y parcial de orina), se presentó una cifra elevada de fiebre durante la aplicación de la BT. Luego de una semana de suspensión y a instancias del propio paciente se decidió reexponerlo al tratamiento; luego de eliminada la sepsis, no se manifestó de nuevo el evento.

Tabla 3. Intensidad del evento adverso según tipo de tratamiento

| Intensidad del evento adverso | ACTH | | BT | |
|-------------------------------|------|-----|-----|-----|
| | No. | % | No. | % |
| Ligero | 3 | 18 | 9 | 56 |
| Moderado | 21 | 88 | 6 | 38 |
| Severo | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Muy severo | 0 | 0 | 1 | 6,3 |
| Total | 24 | 100 | 16 | 100 |

Tabla 4. Lista de los eventos adversos por paciente con biomodulina T

| Tto | C.I. | No. | Tipo de EA | Intensidad | Duración Días | Tratamiento para el EA |
|-------------|------|--------------|-------------------|--------------|----------------------|--|
| BMT | FA02 | 1 | Astenia marcada | Moderada | 27 | vitaminas, reposo |
| | FA04 | 1 | Cefalea | Moderada | 30 | Dipirona |
| | FA06 | 4 | Fiebre | Ligera | 1 | Dipirona tableta |
| | | | Cefalea | Ligera | 1 | Dipirona tableta |
| | | | Dolor SI | Ligera | 1 | Dipirona tableta |
| | | | Enrojecimiento SI | Ligera | 1 | Dipirona, fomentos fríos |
| | FA07 | 2 | Cefalea | Ligera | 2 | Dipirona |
| | | | Depresión | Moderada | 7 | Psicoterapia |
| | FA08 | 4 | Fiebre | Moderada | 1 | Dipirona, "Suspensión del tratamiento" |
| | | | Rubor Facial | Ligera | 1 | |
| | | | Cefalea | Moderada | 1 | |
| | | | Disartria | Ligera | 1 | Apoyo psicológico |
| | FA09 | 2 | Cefalea | Moderada | 2 | Dipirona |
| Somnolencia | | | Moderada | Descoc. noc. | Psicoterapia | |
| CJF01 | 2 | Rubor facial | Ligera | Descoc. noc. | - | |
| | | Cefalea | Ligera | 9 | Asa, dipirona (oral) | |

Tabla 5. Lista de los eventos adversos por paciente con ACTH

| Tto | C.I. | No. | Tipo de EA | Intensidad | Duración Días | Tratamiento para el EA | | |
|-------------------|---------------|--------|-------------------|------------|-------------------------------|------------------------------|---|--------------|
| ACTH | FA01 | 4 | Cefalea | Moderada | 10 | Dipirona | | |
| | | | Aumento de TA | Moderada | 2 | Nifedipina | | |
| | | | Edemas | Moderada | 30 | Reposo | | |
| | | | Sequedad piel | Moderada | 30 | Crema inerte | | |
| | FA03 | 2 | Dolor SI | Moderada | 15 | Fomentos fríos | | |
| | | | Enrojecimiento SI | Moderada | 15 | Fomentos fríos | | |
| | FA10 | 1 | Cefalea | Moderada | 4 | Dipirona | | |
| | CG01 | 7 | Vómitos | Moderada | 8 | Alusil y cimetidina | | |
| | | | Rubor Facial | Moderada | 9 | Triamcinolona crema | | |
| | | | Cefalea | Moderada | 9 | Dipirona | | |
| | | | Dolor SI | Ligera | 30 | Fomentos | | |
| | | | Aumento de TA | Moderada | 9 | Furosemida, Enalapril | | |
| | | | Edemas | Moderada | 9 | Furosemida | | |
| | | | Acidez | Moderada | 8 | Alusil y Cimetidina | | |
| | | | CG02 | 3 | Cefalea | Moderada | 4 | Espasmoforte |
| | | | | | Enrojecimiento SI | Moderada | 5 | Fomentos |
| | Sequedad piel | Ligera | | | 3 | Triamcinolona | | |
| | CG03 | 1 | Aumento de TA | Moderada | 4 | Captopril, Hidroclorotiazida | | |
| | CG04 | 6 | Fiebre | Moderada | 1 | Dipirona | | |
| | | | Rubor Facial | Moderada | 10 | Dipirona | | |
| Dolor SI | | | Moderada | 20 | Fomentos | | | |
| Enrojecimiento SI | | | Moderada | 10 | Fomentos | | | |
| Sequedad piel | | | Moderada | 10 | Triamcinolona | | | |
| Convulsiones | | | Ligera | 1 | Furosemida ev, Hidrocortisona | | | |



Gráfico 1. Duración del evento adverso según tipo de tratamiento

DISCUSIÓN

Varios ensayos han demostrado la utilidad de los esteroides en la fase aguda de la EM sobre todo acelerando la recuperación del brote respecto a la evolución sin tratamiento esteroideo (nivel de evidencia I, con recomendación de grado A). Por ello habitualmente se utilizan en el tratamiento de la fase aguda de brotes moderados o graves. La primera medicación utilizada fue la ACTH, que actualmente se utiliza en pocas ocasiones, a pesar de tener un efecto favorable en la recuperación del brote, cede lugar a la utilización de la metilprednisolona endovenosa (MTP), considerándose en el momento actual la droga de elección para el tratamiento de la fase aguda de los brotes, dado que produce una mejoría más rápida y con menos efectos secundarios, aunque sobre la base de los ensayos realizados de ACTH frente MTP tampoco las diferencias fueron importantes. La duración y las dosis utilizadas con MTP fueron, en algunas ocasiones, diferentes en los distintos ensayos. Las más utilizadas actualmente van desde 500-1000 mg de MTP al día disueltos en 500 mL de suero salino, a pasar en 2 horas aproximadamente durante 3-5 días. Posteriormente algunos autores defienden la utilización de prednisona oral a 1 mg/Kg/día en un intento de evitar rebrotes o recaídas. Recientemente se postula que dosis más elevadas de MTP podrían ser más efectivas. En el ensayo clínico aleatorizado que compara metilprednisolona, 1 g por vía endovenosa, diario, por siete días, y el régimen de ACTH para el brote de EM, se encuentra que la metilprednisolona produce mayor recuperación clínica que la ACTH, pero al comparar el beneficio a largo plazo no hay diferencias estadísticamente significativas. El estudio no mostró ventajas claras del régimen intravenoso con respecto al oral, concluyen diciendo que es preferible prescribir oral en lugar de los esteroides intravenosos para las recaídas agudas en EM, por las razones de conveniencia para el paciente,

seguridad y costo. Los esteroides, además, se utilizan en pulsos mensuales (1 gramo de metilprednisolona), detienen la progresión de la atrofia medida por resonancia magnética y provocan un efecto beneficioso al disminuir las lesiones que incrementan con gadolinio.

La revisión de la literatura en metanálisis realizados por Cochran Library, arrojó evidencia a favor del uso del corticoide MP para el tratamiento de los pacientes con exacerbación aguda de EM. Pero refieren que los datos son insuficientes para estimar el efecto fiablemente de los corticosteroides en la prevención de nuevas exacerbaciones y reducción de la invalidez a largo plazo.

De manera general los eventos adversos que ocurrieron en cada grupo de tratamiento se encontraban dentro de los eventos previstos inicialmente en el protocolo del estudio. Para la BT se había descrito que pudiera aparecer fiebre, rubor facial, cefalea, dolor y enrojecimiento en el SI y éstos constituyeron los eventos de mayor número con un predominio en la cefalea (37,5 %), seguida de la fiebre (12, 5 %) y el rubor facial (12, 5 %).

La BT, al ser administrada en ratones a una dosis 156 veces superior y en ratas 69 veces superior a la dosis máxima terapéutica en humanos (1,6 mg / kg de m.c) no produjo muertes, ni signos clínicos de toxicidad; lo cual es indicativo de la baja toxicidad de este medicamento. Al igual que se demostró su baja toxicidad, después de su administración crónica, 6 meses en roedores, conejos y perros; en los que no se produjeron muertes ni signos clínicos de intoxicación al ser utilizadas dosis 18 veces superiores a la dosis máxima terapéutica en humanos lo que reafirma la baja toxicidad de este medicamento.

No se presentaron muertes ni alteraciones clínicas y/o anatomopatológicas compatibles con procesos tóxicos a las dosis y vías de administración ensayadas.

Además se presentaron, en pacientes aislados, eventos como astenia, depresión, disartria y somnolencia, en los cuales no se estableció la relación de causalidad y no se pudo determinar si los eventos se encontraban relacionados con la administración del producto en estudio o con los síntomas propios de la enfermedad del paciente. Debemos señalar que se ha descrito que en los pacientes con EM la depresión es 5 a 7 veces más frecuente que en la población general.

Consideramos importante comentar que, en este grupo, respecto a la intensidad de los eventos se clasificaron en su mayoría en ligero (56, 2 %) y moderado (37, 5 %), solo en un paciente se presentó un evento de intensidad moderada (fiebre, FA08) que implicó la suspensión del tratamiento por una semana y luego se reanudó hasta completar la evaluación clínica a los 30 días, requirió tratamiento antibiótico.

En el grupo tratado con ACTH se previó que pudieran presentarse eventos tales como: aumento de la tensión arterial, edemas y sequedad de la piel, los cuales abarcaron cada uno el 14,3 % de los eventos. La cefalea, que constituyó el evento de mayor frecuencia (28,6 %), se considera que puede estar provocada por la retención de líquidos y el aumento de la tensión arterial, que pueden causar habitualmente los esteroides. Nuestro Formulario Médico describe las siguientes RA: retención de sodio y agua, edema, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca en pacientes sensibles, arritmias cardíacas o alteraciones electrocardiográficas, debidas a depleción de potasio, alcalosis hipocalcémica, hipocalcemia, debilidad muscular, pérdida de las masas musculares, rupturas tendinosas, osteoporosis, necrosis aséptica de las cabezas del fémur y del húmero. Ocasionales: fracturas espontáneas incluyendo aplastamiento vertebral y fracturas patológicas de los huesos largos, tromboembolismo, tromboflebitis, angitis necrotizante, pancreatitis, distensión abdominal, esofagitis, náuseas, vómitos, aumento del apetito y del peso corporal, perforación de úlcera péptica y sangramiento de úlceras gastroduodenales con el uso prolongado de corticosteroides, retardo en la cicatrización de las heridas, piel delgada y frágil, petequias y equimosis, eritema facial, hiperhidrosis, púrpuras, estrías atróficas, hirsutismo, hiperpigmentación, erupciones acneiformes, lesiones cutáneas de tipo lupus eritematoso, urticaria y edema angioneurótico, convulsiones, aumento de la presión intracraneal con papiledema, vértigos, cefalea, parestesias, insomnio; muchas de las cuales no se recogieron en nuestros casos. Ambas dosis, bajas y altas, fueron efectivas en la detención del brote al aplicarse por treinta días en el meta análisis de prednisona, con reducción del riesgo de nuevas recaídas. Los esteroides son efectivos en acelerar la rápida recuperación.

En cuanto a la intensidad y duración influyeron de manera considerable el grupo farmacológico al que pertenece este medicamento, ya que debido a las características de los eventos producidos se determinó que en un 100 % fueran de intensidad moderada y de duración de más de 15 días el 57, 1 % de ellos.

De forma general, no se detectaron diferencias estadísticas entre las formulaciones en cuanto a la frecuencia de EA presentados.

En conclusión: La BT resultó ser eficaz y segura en el tratamiento del brote de EM.

Los efectos adversos que ocasionó se calificaron de ligeros y moderados, los más importantes fueron: fiebre, rubor facial, cefalea, astenia marcada, depresión, disartria y somnolencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hafler D. Science in Medicine. Multiple Sclerosis. J Clin Invest. 2004; 113:788–794.
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA). Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in MS Multiple Sclerosis. Neurology. 1996;46(4):907-11.
3. Lamantia M. Double blind trial of Dexamethasone versus Methylprednisolone in Multiple Sclerosis acute relapses. Eur-Neurology. 1994;34(4): 199-203.
4. De Keyser J. Treatment of acute relapses in MS at home with dexamethasone: a pilot study. J Clin Neurosci. 1999; 6 (5): 382-84.
5. Pivotal Novantrone (Mitoxantrone) Clinical Trial For Worsening MS; Research On Drug Continues. Lancet. 2002; 360: 2018-25.
6. Paul F, Dörr J, Würfel J, Vogel H-P , Zipp FJ. Early mitoxantrone-induced cardiotoxicity in secondary progressive multiple sclerosis. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78: 198-00
7. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. Neurology. 1998;51(2):529-34.
8. Filipovic SR, Drulovic J, Stojisavljevic N, Levic Z. The effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis. Journal Neurological Sciences. 1997;152(2):147-53.
9. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Randomized controlled trial of high-dose peroral methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. Ugeskrift for Laeger. 1999;161(48):6625-9.
10. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses in multiple sclerosis. Lancet. 1997;349(9056):902-6.
11. Hoogervorst EL, Polman CH, Barkhof F. Cerebral volume changes in multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. Multiple Sclerosis. 2002;8(5):415-9.
12. Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. Neurology. 2001;57(7):1239-47.
13. Martínez-Caceres EM, Barrau MA, Brieva L, Espejo C, Barbera N, Montalban X. Treatment with methylprednisolone in relapses of multiple sclerosis patients: immunological evidence of immediate and short-term but not long-lasting effects. Clinical Experimental Immunology. 2002;127(1):165-71.
14. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Formulario Nacional de medicamentos. Ciudad de La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2006.