

Interferón β 1a intramuscular en esclerosis múltiple ¿igual al placebo?

En octubre de 2013 el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETS) publicó un reporte sobre la eficacia y la seguridad de los interferones en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR)¹. Entre las conclusiones a las que llega este documento de 53 páginas figura esta: “El interferón β 1a (30 mcg) en comparación con placebo no mostró diferencias en efectividad”. Para llegar a esta recomendación, que iguala con el placebo a un medicamento que lleva 20 años en el mercado, y que fue pionero entre los medicamentos que modifican el curso de la enfermedad, el IETS se basó en un único artículo, un metanálisis en red, de la colaboración Cochrane, publicado en 2011². Ese metanálisis revisó todos los estudios clínicos aleatorizados que incluyeran alguno de los 11 inmunomoduladores e inmunosupresores empleados en el tratamiento de esclerosis múltiple, e incluyó un total de 44 estudios. 7 de estos estudios, incluían en alguno de sus brazos la molécula de interés. Para las comparaciones de interferón β 1a intramuscular con placebo, el IETS utilizó un único artículo, el estudio “pivotal” de Jacobs y cols, publicado en *Annals of Neurology* en 1996³.

El estudio de Jacobs, también conocido por su sigla MSCRD (Multiple Sclerosis Collaborative Research Group), aleatorizó 301 pacientes (143 a placebo y 158 a interferón β 1a 30 mcg intramuscular una vez a la semana); 136 pacientes del grupo placebo (95 %) y 151 del grupo de intervención (96 %) fueron seguidos por un año, y 87 (61 %) y 85 (54 %), respectivamente, fueron seguidos dos años. Su desenlace primario fue el tiempo para la progresión (definido como aumento de al menos un punto en la escala EDSS, que se mantuviera por lo menos 6 meses). La probabilidad de progresión en el grupo de interferón β 1a intramuscular y placebo, respectivamente, fue de 12,5 y 22,0 % al año, y 21,9 y 34,9 % a los dos años (para un número necesario a tratar, o NNT, de 10 y de 8 respectivamente). Es decir, que por cada 8 pacientes tratados con interferón β 1a intramuscular en vez de con placebo, uno más estaría totalmente libre de progresión de la enfermedad a los dos años. Ese resultado no solo es estadísticamente significativo ($p=0,02$) sino clínicamente relevante, por lo que afirmar que su eficacia es igual a la del placebo, no es correcto.

El metanálisis en red de Cochrane² excluyó para el análisis, como suele hacerse en este tipo de estudios, los estudios de tipo observacional. Esta práctica ha sido cuestionada desde hace ya un decenio⁴. Los estudios de series de casos y de cohortes suelen ser criticados por unos por su elevado riesgo de sesgo, pero han ganado espacio por representar mejor el mundo real⁵. Algunos de estos estudios observacionales de cara a cara (*head to head*) compararon interferón β 1a intramuscular con otros interferones.

En cuanto a las comparaciones de eficacia entre los diferentes interferones, Limmroth y cols en 2011⁶ revisaron todos los estudios clínicos que los han enfrentado entre sí. Reunieron un total de 11 estudios, publicados entre los años 2001 y 2008 que comparaban interferón β 1a intramuscular con algún medicamento del mismo grupo. Tres de estos estudios⁷⁻⁹ muestran superioridad de interferón β 1b subcutáneo (en un caso asociado a acetato de glatiramer⁸ sobre interferón β 1a intramuscular), mientras que los otros siete,¹⁰⁻¹⁶ no encuentran diferencias entre los dos interferones, al evaluar diferentes desenlaces como: tasa de recaídas^{10-12, 14-16}, proporción de pacientes que recaen^{7, 12, 15}, progresión de la discapacidad medida en la escala EDSS^{7, 10, 11, 14-16}, así como cambios imaginológicos en resonancia magnética¹⁵. El mayor estudio que comparó los dos interferones (β 1a intramuscular y β 1b subcutáneo)¹⁶ es un estudio observacional retrospectivo (y por ende no incluido en el metanálisis de Filippini y el reporte del IETS) que incluyó 7.754 adultos con EMRR que recibieron tratamiento con interferon. De estos, 1.469 recibieron interferón β 1a intramuscular por un tiempo promedio de tres años y medio (42,7 meses). En este estudio no hubo diferencias significativas en la tasa anualizada de recaídas entre los pacientes que recibieron interferón β 1a intramuscular (0,51) y los que recibieron interferón β 1b subcutáneo (0,52) o interferón β 1a subcutáneo (0,52 y 0,63 para las dos dosis de 22 y 44 mcg, respectivamente).

En conclusión, la afirmación de que “El interferón β 1a (30 mcg) en comparación con placebo no mostró diferencias en efectividad” es incorrecta, y este breve análisis pretende mostrar las razones.

REFERENCIAS

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Interferón β 1a, interferón β 1a recombinante, interferón β 1b, acetato de glatiramer, natalizumab y fingolimod 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/participacion-ciudadana/Documentacion/Participacion/Interferones,%20acetato%20de%20glatiramer,%20natalizumab%20y%20fingolimod.pdf>.
2. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):Cd008933.
3. Jacobs L, Cookfair D, Rudick R, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996;39(3):285-94.
4. Shrier I, Boivin JF, Steele RJ, Platt RW, Furlan A, Kakuma R, et al. Should meta-analyses of interventions include observational studies in addition to randomized controlled trials? A critical examination of underlying principles. *Am J Epidemiol*. 2007;166(10):1203-9.
5. Van Pesch V, Sindic C, Fernandez O. Effectiveness and safety of natalizumab in real-world clinical practice: Review of observational studies. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;149:55-63.
6. Limmroth V, Putzki N, Kachuck N. The interferon beta therapies for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: are they equally efficacious? A comparative review of open-label studies evaluating the efficacy, safety, or dosing of different interferon beta formulations alone or in combination. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(5):281-96.
7. Milanese C, La Mantia L, Palumbo R, et al. A post-marketing study on interferon beta 1b and 1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: different response in drop-outs and treated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(12):1689-92.
8. Khan O, Tselis A, Kamholz J, et al. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFNbeta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy. *Mult Scler*. 2001;7(6):349-53.
9. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002;359(9316):1453-60.
10. Trojano M, Liguori M, Paolicelli D, et al. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: an independent post-marketing study in southern Italy. *Mult Scler*. 2003;9(5):451-7.
11. Romero-Lopez J, Seijo-Martinez M, Del Campo V, et al. Experiencia del tratamiento con interferón b en la esclerosis múltiple en Galicia. *Rev Neurol*. 2003;37(11):1001-4.
12. Haas J, Firzloff M. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone). *Eur J Neurol*. 2005;12(6):425-31.
13. Panitch H, Goodin D, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002;59(10):1496-506.
14. Rio J, Tintore M, Nos C, et al. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol*. 2005;252(7):795-800.
15. Minagara A, Murray T. Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(4):1049-55.
16. Limmroth V, Malessa R, Zettl UK, et al. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254(1):67-77.

Antonio Schlesinger, Médico neurólogo, Fundación Clínica Shaio, Bogotá.

Elizabeth Gómez-Neva, Enfermera, estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

Camilo Castañeda-Cardona, Médico neurólogo, Director de proyectos en NeuroEconomic, Bogotá

Diego Rosselli, Médico neurólogo, profesor Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá