

# Evidencia actual en el tratamiento de la esclerosis múltiple

## Current evidence in the treatment of multiple sclerosis

Juan Antonio Valverde Espinoza<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médico Asistente especialista en Neurología y Medicina Interna  
Hospital Dr. Max Peralta, Cartago, Costa Rica

Correspondencia  
antvales@yahoo.com

### RESUMEN

Durante los últimos 30 años, la esclerosis múltiple (EM) ha tenido una amplia variación en criterios diagnósticos, métodos de estudio y opciones terapéuticas. Los brotes desmielinizantes se siguen tratando con esteroides, cuando estos representan discapacidad, mientras que en casos severos se puede considerar la plasmaféresis.

Con el advenimiento de nuevas moléculas y sus estudios clínicos pivote en EM, se han determinado diferentes opciones de tratamiento según el estadio de la enfermedad. Los interferones beta (1a intramuscular y subcutáneo, así como el 1b) y el acetato de glatiramer (AG) tienen nicho terapéutico en el síndrome desmielinizante clínico aislado (CIS), así como en las formas de EM en brote y remisión (RR). Se consideran por tanto medicamentos de primera línea de tratamiento, tomando en cuenta además su buen perfil de riesgo.

Para los casos severos y rápidamente progresivos de EMRR se seleccionan los medicamentos de segunda línea, cuya eficacia es mayor pero también su perfil de efectos adversos. La mitoxantrona, el fingolimod y el natalizumab tienen su indicación en este tipo de evolución de la EM.

En la forma secundariamente progresiva (EMSP), los interferones beta 1b, beta 1a subcutáneo y la mitoxantrona tienen estudios que apoyan su eficacia. La forma primariamente progresiva de la enfermedad (EMPP) no tiene hasta la fecha un fármaco modula-

dor de la enfermedad (FME) que modifique su curso.

Las opciones de tratamiento de EM siguen siendo limitadas y poco variadas en Costa Rica. Se debe conocer mejor la población de pacientes con EM en el país, homogenizar su seguimiento y clasificación, así como ampliar el acceso al arsenal moderno de tratamiento basado en evidencia de la enfermedad.

**Palabras Clave:** esclerosis múltiple, tratamiento de esclerosis múltiple, tratamiento modificador de la enfermedad, estudios pivote de esclerosis múltiple

### ABSTRACT

In the last 30 years, multiple sclerosis (MS) has had a wide variation in diagnostic criteria, assessment methods and therapeutic options. Demyelinating relapses are still treated with parenteral steroids, mainly if they represent any disability to the patient, meanwhile severe cases are eligible for plasma exchange.

Different treatment options have been elucidated with the arrival of new molecules and pivotal clinical trials in MS, depending on the state of the disease. Beta interferons (1a intramuscular/subcutaneous, and 1b) and glatiramer acetate are accepted for treatment in clinically isolated demyelinating syndrome (CIS). They are eligible for relapsing-remitting (RR) form of MS as well. These

agents are considered first line treatment of MS, regarding their efficacy and low risk profile.

For severe and rapidly progressive RRMS cases, second line treatments are warranted. They are more efficacious drugs, but with a high risk of adverse effects. Mitoxantrone, fingolimod and natalizumab are indicated in this type of evolution of MS.

In secondary progressive (SP) MS, mitoxantrone, interferon beta-1b and 1a subcutaneous have all pivotal trials that support their efficacy. Primary progressive (PP) MS does not have, to date, any disease-modifying treatment able to modulate its course.

Treatment options for MS are quite limited in Costa Rica. It is highly recommended to improve the knowledge of the MS population characteristics in the country, to update and homogenize its classification and follow-up and to enlarge the access to the modern evidence-based treatment of the disease.

**Key Words:** multiple sclerosis, treatment of multiple sclerosis, disease-modifying therapy, pivotal studies in multiple sclerosis

## Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune que afecta el sistema nervioso central (SNC). Se caracteriza por inflamación, desmielinización y destrucción de los oligodendrocitos, la mielina, los axones y las neuronas. Ataca a individuos genéticamente susceptibles, en los cuales la enfermedad es activada probablemente por elementos ambientales o endógenos aún no bien identificados, que activan la cascada autoinmune y producen las lesiones. Estas lesiones se manifiestan típicamente como brotes de déficits neurológicos diseminados en espacio (diferente localización anatómica) y en tiempo (diferentes momentos de aparición).<sup>1</sup>

Durante las últimas tres décadas, los criterios de diagnóstico clínico y radiológico han sufrido modificaciones<sup>2-7</sup>. En la actualidad, se utilizan los criterios de McDonald revisados en 2010<sup>8</sup>. Aproximadamente el 85% de los casos de EM evolucionan en forma de brote y remisión (RR, del inglés relapsing-remitting). El primer brote en la historia de un paciente, en el que no se puede demostrar diseminación en el tiempo, es conocido como síndrome clínico aislado (CIS, del inglés clinically-isolated syndrome). La forma RR de la enfermedad tiene una evolución natural hacia una forma secundaria progresiva (SP) en la gran mayoría de los casos, en un tiempo variable, generalmente después de 10 a 15 años de padecimiento. Finalmente, alrededor de un 10% de los casos tienen una forma primaria progresiva (PP), en la cual se acumula discapacidad de forma continua desde la aparición de la enfermedad.<sup>1</sup>

El abordaje terapéutico de la EM se puede dividir en: tratamiento agudo de los brotes, tratamiento modificador de la enfermedad (con inmunomodulación o inmunosupresión) y tratamiento de los síntomas. El objetivo de este artículo es hacer una revisión del tratamiento actual y las opciones por venir en esta enfermedad, específicamente en los brotes agudos, el CIS y la forma RR. Dado que a la fecha no se ha descrito un tratamiento en algún grado efectivo para la forma PP, no se hará más mención de la misma. Por otra parte, el tratamiento sintomático de la enfermedad puede revisarse en otras excelentes publicaciones al respecto.<sup>9-10</sup>

## Tratamiento agudo de los brotes

Se considera un brote de EM la aparición, reaparición o el empeoramiento de un síntoma atribuible un déficit funcional del SNC, con evidencia objetiva del mismo en el examen clínico, cuya duración es mayor a

las 24 horas. Se deben excluir la existencia de fiebre o infecciones, pues frecuentemente exacerban síntomas o signos existentes de previo (secuelas). Además, se define que debe haber pasado al menos un tiempo de 4 semanas entre dos manifestaciones clínicas para considerarlas brotes diferentes. En general, en las formas de EM RR, las recaídas de los brotes se dan en una tasa menor de una al año, aunque varía individualmente de forma importante.<sup>1</sup>

Un brote de EM requiere de tratamiento agudo cuando produce un trastorno funcional o una discapacidad evidente en el paciente. Por ejemplo, la aparición de una ataxia de la marcha, un síndrome de lesión de motoneurona superior, una disfunción del tallo cerebral, una neuritis óptica con pérdida visual o un síndrome medular. Algunos brotes, principalmente los sensitivos, pueden no requerir de uso de tratamiento agudo, pero pueden precisar de tratamiento sintomático para alivio de los síntomas.<sup>10</sup>

El tratamiento más utilizado en un brote de EM es la metilprednisolona, en dosis de 500 a 1000 mg intravenosos (IV), durante 3 a 7 días, con o sin titulación descendiente de prednisona oral al término de la aplicación IV. La dosis, duración y uso de reducción oral dependen de la severidad del síntoma de presentación. Se recomienda descartar un proceso infeccioso concomitante cuando se aplican los pulsos de esteroides IV.<sup>11-17</sup>

Cuando se producen brotes cuyo impacto en discapacidad es catastrófico para el paciente, con una presentación aguda y con pobre respuesta a los corticoides intravenosos, se recomienda la aplicación de plasmaféresis.<sup>18-19</sup>

## Tratamiento Modificador de la Enfermedad (TME).

## Medicamentos de primera línea Interferón beta

En 1993, la US Food and Drug Administration (FDA) aprobó el primer interferón beta para el tratamiento de la EM, el interferón beta 1b de aplicación subcutánea (Betaferon®). En 1997 fue admitido el interferón beta 1a de aplicación intramuscular (Avonex®) y en 2002 se incluyó el interferón beta 1a de aplicación subcutánea (Rebif®).<sup>21, 23</sup> Las tres opciones terapéuticas están disponibles en Costa Rica, aunque la casa representante de la última retiró su representación en el país por el escaso aprovechamiento del producto en el mercado nacional.

Más similitudes que diferencias existen entre estos medicamentos, y todos reducen la tasa de recaídas en alrededor de un 30% (un poco menor para el interferón beta 1a IM en el análisis de intención de tratamiento del estudio pivote correspondiente).<sup>23</sup> Tanto el interferón beta 1a IM como SC tienen evidencia de reducir la discapacidad sostenida a los 2 años de aplicación.<sup>24,25</sup> Otro efecto benéfico es la disminución de la carga de lesiones desmielinizantes encontradas en imágenes de resonancia magnética (RM).<sup>10</sup>

Por otra parte, es incierto el impacto que tienen los interferones en el desarrollo de atrofia cerebral durante el curso de la enfermedad. Hay estudios que demuestran disminución de la atrofia y otros que no.<sup>26-29</sup> Otro aspecto importante por destacar, es que los estudios clínicos iniciales, demostraron una ligera superioridad en los efectos terapéuticos de los interferones de alta dosis y alta frecuencia con respecto a los de aplicación de baja dosis o baja frecuencia.<sup>30-31</sup>

El mecanismo de acción de estos agentes no está claramente determinado, sin embargo, se describe para el interferón beta 1a, tanto intramuscular (IM) como subcutáneo (SC), la capacidad de promover un cambio

en respuesta inmunológica de tipo TH2 en lugar de TH1; es decir, favorece el paso de una respuesta proinflamatoria a una antiinflamatoria. Para el interferón beta 1b, se ha documentado también actividad antiinflamatoria y antiviral.<sup>23</sup>

En general, los interferones son medicamentos seguros y bien tolerados. No obstante, como efectos secundarios frecuentes, se observan reacciones pseudogripales posterior a la aplicación de los mismos, que remiten con antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno. Estos síntomas suelen remitir con el tiempo. También se describe dolor en el sitio de la aplicación, especialmente en las preparaciones subcutáneas. El grado más grave es necrosis cutánea local.<sup>10</sup>

Ese recomienda además un control, al menos semestral, de hemograma y pruebas de función hepática, pues hay tendencia a desarrollar leucopenia, trombocitopenia o elevación de enzimas hepáticas. Hasta dos terceras partes de los pacientes pueden tener elevación asintomática de las transaminasas, principalmente durante los primeros 6 meses de uso; sin embargo, esto suele remitir espontáneamente o con una reducción de la dosis usada. Sólo de un 1-2% de los casos pueden tener alteraciones hepáticas graves. En raras ocasiones se han documentado también alteraciones de la función tiroidea y una polineuropatía reversible.<sup>10, 23</sup>

Todos los interferones son capaces de producir anticuerpos neutralizantes (Nabs), los cuales reducen la biodisponibilidad del medicamento y pueden afectar su efectividad clínica y radiológica. La tasa de aparición de los Nabs depende del tipo de interferón, la

dosis, la vía de administración y el tiempo de uso. La probabilidad acumulada de ser positivo para Nabs pueden ser tan alta como un 60% para las presentaciones subcutáneas de interferón beta 1a y 1b, y sólo de un 20% para el interferón beta 1a IM. Sin embargo la mitad de los seropositivos en las presentaciones subcutáneas negativizan con el paso de los años. También se ha establecido que es muy poco probable que un paciente seronegativo para Nabs a los dos años de uso del interferón produzca los anticuerpos contra este.<sup>10, 33-41.</sup>

De acuerdo con la Academia Americana de Neurología (AAN), no existe suficiente información acerca de la utilidad de la determinación clínica rutinaria de los Nabs, cuándo realizarla, cuál es el título valorable o cuántas veces se deben medir. Por otra parte, la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) recomienda la determinación de Nabs a los 12 y 24 meses de uso, e incluso interrumpir o cambiar de tratamiento en aquellos casos que por más de 6 meses mantengan niveles elevados de Nabs. Esto genera controversia en cuanto a la aplicación clínica de estos anticuerpos.<sup>10, 37, 41</sup> En Costa Rica no está disponible la medición de los Nabs, ni ha tenido importancia clínica la determinación de los mismos. En caso de requerirlos, se debe coordinar con algún laboratorio privado que disponga de contacto para determinación en otros países.

A continuación se revisan algunas características individuales importantes de los interferones, su aplicación en la enfermedad y sus estudios pivote principales, que dan la evidencia clase A para su uso en diferentes escenarios clínicos. (Ver tablas 1, 2, 3, 4).

Tabla 1. Dosificación de los interferones y categoría en embarazo

| Interferón beta    | Dosis                            | Categoría en embarazo |
|--------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 1a IM (Avonex®)    | 30 µg IM c/ semana               | C                     |
| 1a SC (Rebif®)     | 22 a 44 µg SC 3 veces por semana | C                     |
| 1b SC (Betaferon®) | 250 µg SC c/2 días               | C                     |

IM: Intramuscular, SC: Subcutáneo

Tabla 2. Uso de interferones en Síndrome Clínico Aislado

| Estudio pivote | Interferón | Población                       | Grupos   | Resultados   | Referencia |
|----------------|------------|---------------------------------|--|--|------------|
| ETOMS (2001)   | Rebif®     | 308 casos de CIS + RM sugestiva | 154 con Rebif® 22 µg SC/sem<br>154 placebo                   | Tasa conversión a EM en 2 años<br>Placebo: 45%<br>Rebif®: 34%        | 42         |
| CHAMPS (2001)  | Avonex®    | 383 CIS y ≥ 2 lesiones en RM    | 93 con Avonex® 30 µg IM c/sem<br>190 placebo                 | Tasa de conversión a EM en 2 años<br>Placebo: 39%<br>Avonex®: 21%    | 43         |
| BENEFIT(2006)  | Betaferon® | 468 CIS y ≥ 2 lesiones en RM    | 92 Betaferon® 250 µg SC / 2 d<br>176 placebo 250 µg SC / 2 d | Tasa de conversión a EM en 2 años<br>Placebo: 45%<br>Betaferon®: 28% | 44         |

Tabla 3. Uso de interferones en EM RR

| Estudio pivote | Población | Grupos de tratamiento               | Recaídas por año | Tiempo de 1ª recaída | Referencia |
|----------------|-----------|-------------------------------------|------------------|----------------------|------------|
| IFNB MSSG 1993 | 238 EM RR | 115 Betaferon en dosis 250 µg c/2 d | 0.84             | 10 meses             | 45         |
|                |           | 111 Betaferon en dosis 50 µg c/2 d  | 1.17             | 6 meses              |            |
|                |           | 112 placebo                         | 1.27             | 5 meses              |            |
| MSCRG 1996     | 251 EM RR | 158 Avonex en dosis 30 µg/sem       | 0.61             | 22%*                 | 46         |
|                |           | 143 placebo                         | 0.90             | 35%*                 |            |
| PRISMS 1998    | 560 EM RR | 184 Rebif en dosis 44 µg 3xsem      | 0.87             | 9.6 meses            | 47         |
|                |           | 189 Rebif en dosis 22 µg 3xsemana   | 0.91             | 7.6 meses            |            |
|                |           | 187 placebo                         | 1.28             | 4.5 meses            |            |

IM: Intramuscular, SC: Subcutáneo

Tabla 4. Uso de interferones en EM SP

| Estudio        | Población                | Grupos  | Recaídas por año   | Referencia |
|----------------|--------------------------|---|--|------------|
| Eur Group 1998 | 718 EM SP EDSS 3.0 - 6.5 | 60 Betaferon en dosis 250 µg/2 días<br>358 placebo                                    | Probabilidad de no progresión: 1 año / 2 años<br>Betaferon 0.71 / 0.81 Placebo 0.53 / 0.65<br><br>Recaídas por año<br>Betaferon 0.44 Placebo 0.64                        | 48         |
| SPECTRIMS 2001 | 618 EM SP EDSS 3.0 - 6.5 | 204 Rebif en dosis de 44 µg 3xsem<br>209 Rebif en dosis de 22 µg 3xsem<br>205 placebo | Progresión según razón de riesgo (Hazard ratio) en pacientes con recaídas:<br>Rebif 44 vrs Placebo = 0.74<br><br>Recaídas por año<br>Rebif 44 y 22 = 0.50 Placebo = 0.71 | 49         |

## Comparación entre interferones

Como se ha mencionado, el impacto general de los interferones en la evolución de la enfermedad, específicamente en la tasa de recaídas, es muy similar y ronda en una reducción de alrededor del 30%, comparando con la evolución natural de la EM.<sup>23</sup> La comparación directa entre los diferentes interferones es difícil, pues las dosificaciones no son equivalentes y las rutas de administración también varían. Además, el comportamiento de la enfermedad y el estadio en que se presentan los pacientes, así como el momento en que se inicia el tratamiento también es muy variable.

Por otra parte, hay pocos de estudios bien diseñados de comparación directa entre interferones, que permitan comparar la efectividad relativa de cada uno sobre la enfermedad. El estudio EVIDENCE comparó un grupo de pacientes con Rebif® 44 µg SC tres veces por semana y otro grupo de con Avonex® 30 µg IM por semana, para un total de 677 pacientes estudiados. La proporción de pacientes libres de brotes clínicos y de actividad de la enfermedad por RM fue superior en el primer grupo de pacientes, aunque estos presentaron mayor nivel de anticuerpos neutralizantes (sin una clara traducción clínica).<sup>50</sup>

No obstante, al estudio EVIDENCE se le critica que no fue completamente ciego, estudió medicamentos por diferente ruta, dosis y frecuencia de administración, tuvo una corta duración (sólo seis meses) y no utilizó la discapacidad como punto final de evaluación.<sup>10</sup>

El estudio INCOMIN, que comparó directamente la eficacia clínica del Betaferon® con la del Avonex® en 188 pacientes con EM, demostró mayor eficacia clínica (disminución en tasa de brotes) y radiológica (carga lesional en RM) con el medicamento de dosis alta y frecuencia alta.<sup>51</sup> Las críticas hechas a este estudio es que no fue del todo ciego en

la intervención clínica, aunque sí en la radiológica.<sup>10</sup>

Finalmente, una comparación directa entre Betaferon® y Rebif® no demostró diferencia en la tasa anual de recaídas entre ambos productos.<sup>52</sup>

## Monitoreo de la respuesta a los interferones y falla terapéutica

Los criterios de respuesta terapéutica más utilizados son: dos variables que atañen la actividad clínica de la enfermedad (tasa de recaídas de brotes, aumento de la discapacidad) y uno que indica la actividad en RM (lesiones nuevas o activas en imágenes de control). Estas recomendaciones están basadas en opiniones de expertos.<sup>21, 53-58</sup>

Durante un período de 12 meses de tratamiento con FME, la presencia de uno o más brotes nuevos, el aumento en uno o más puntos en la escala de discapacidad (EDSS) o la presencia de lesiones nuevas en la secuencia T2 de RM (o lesiones activas que refuerzan con gadolinio en T1), son las señales con mayor valor pronóstico de mala respuesta al tratamiento. El hallazgo de estos elementos obligan a plantear un cambio en el tratamiento utilizado.<sup>21, 59</sup>

Por lo descrito anteriormente, se recomienda fuertemente la evaluación clínica, medición de la discapacidad y revisión de RM basal (en el momento del diagnóstico) y luego en el término de los siguientes 6 a 12 meses como mínimo, para comparar la evolución y la respuesta al tratamiento. En los pacientes con actividad clínica y lesiones nuevas en la resonancia, se recomienda el cambio de tratamiento. Si no hay actividad clínica pero existen nuevas lesiones en RM, se recomienda seguimiento clínico cercano y frecuente: si recae en brote clínico o aumenta

la discapacidad, se indica un cambio de tratamiento. En los pacientes sin actividad clínica ni radiológica, se mantiene un seguimiento más pausado con el tratamiento usado.<sup>21</sup>

## Cambio de tratamiento entre interferones

El paradigma actual de tratamiento de la EM es iniciar con FME de primera línea (interferones, acetato de glatiramer o fingolimod) y luego se avanza en la pirámide terapéutica si se identifica una respuesta inadecuada al agente seleccionado.<sup>21</sup>

Ante la presencia de falla terapéutica, la primer opción de cambio puede ser entre agentes de primera línea (entre interferones, de interferón a acetato de glatiramer o viceversa). Si no se obtiene la respuesta esperada, se escala entonces a medicamentos de segunda línea de tratamiento, los cuales son por lo general más efectivos, pero con mayor potencial tóxico o de riesgo. La idea de esta escalada terapéutica es evitar la acumulación de lesión neurológica irreversible y el aumento de la discapacidad, con todas sus secuelas.<sup>21</sup>

La primer razón para cambiar un interferón es la intolerancia a la ruta de administración o la frecuencia de la misma. Hay pacientes que toleran mejor la ruta SC mientras que otros la IM; algunos sólo toleran una inyección semanal comparando con las opciones de mayor frecuencia de aplicación. Este es un elemento que siempre se debe discutir con el paciente al seleccionar el interferón para cada caso y se debe tomar en cuenta la preferencia del paciente, tomando en cuenta la posibilidad de falta de apego al tratamiento, sobre todo cuando se trata de inyecciones frecuentes.

Cuando se utiliza un interferón de dosis baja o frecuencia baja (IM semanal) y se detecta falla terapéutica, es frecuente reemplazarlo por uno de mayor dosis o frecuencia. Este abordaje tiene nivel de evidencia B,

pues se ha descrito mayor eficacia clínica al aumentar dosis en pacientes que no respondieron a terapias con dosis bajas.<sup>50, 51</sup>

Otra opción es cambiar el interferón por otro agente de primera línea, como el acetato de glatiramer (AG) o el fingolimod. Esto se desarrollará más ampliamente en las siguientes secciones. Ambas opciones terapéuticas mencionadas no están disponibles en Costa Rica a la fecha de realización de este artículo. Finalmente, si se agotan las opciones de primera línea, se accede a la segunda línea de tratamiento.

## Acetato de glatiramer (Copaxone®)

El AG es un péptido de cuatro aminoácidos con una estructura antigénica similar a la proteína básica de la mielina, por lo cual puede interactuar con el complejo mayor de histocompatibilidad y el receptor de la célula T, funcionando como modulador de la respuesta inmune. Induce la producción de linfocitos TH2, que facilitan la expresión de citoquinas antiinflamatorias. Es un fármaco categoría B en embarazo, pero al igual que los interferones, se recomienda su suspensión durante este período. La dosis recomendada es de 20 mg SC diariamente.<sup>10</sup>

Los efectos secundarios del AG incluyen dolor local en el sitio de aplicación, ocasionalmente con lipoatrofia en el mismo sitio. Hasta un 10% de los pacientes pueden presentar una reacción idiosincrática posterior a la aplicación, caracterizada por dolor torácico, flushing, disnea, palpitaciones y ansiedad. Generalmente no se correlaciona con alteraciones en laboratorio. Se han detectado anticuerpos cuyo significado es incierto.<sup>10, 23</sup> Este medicamento no está disponible en el país. A continuación, se resume la evidencia existente para su aplicación clínica. (Ver tabla 5).

Tabla 5. Estudios con evidencia clase A para uso de AG en EM

| Uso clínico | Estudio              | Población                          | Grupos                            | Resultados   | Referencia |
|-------------|----------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--|------------|
| CIS         | PRECISE (2009)       | 481 pacientes CIS<br>MRI sugestiva | 243 AG 20 mg/d<br><br>238 placebo | Riesgo conversión a EM<br>a los 2 años:<br>AG 25%<br>Placebo 43%   | 60         |
| EM RR       | COP 1 MSSG<br>(1995) | 251 pacientes con EM<br>RR         | 125 AG 20 mg/d<br><br>126 placebo | Recaídas por año<br>AG 0.59<br>Placebo 0.84<br><br>Tiempo para 1ª recaída<br>AG 287 días<br>Placebo 198 días | 61         |

## Cambio de interferón a AG o viceversa

Debido a un mecanismo de acción diferente, existe una base teórica para poder intercambiar entre estos FME de primera línea, en caso de respuesta terapéutica insuficiente, problemas de tolerancia o efectos adversos.<sup>21</sup>

La eficacia de AG en el control de la enfermedad es similar a los interferones. La tolerabilidad también es similar. La comparación directa entre estos agentes es limitada, pero se ha visto que el intercambio entre AG e interferones (en ambas direcciones) es una opción razonable y en ocasiones muy funcional, como lo demuestran algunos estudios con nivel de evidencia B o C.<sup>62-64</sup>

## Fingolimod (Gilenya®)

Es el primer medicamento oral aprobado para el tratamiento de la EM RR. Durante la etapa de los estudios clínicos pivote se conoció como FTY-720 y es un derivado sintético de la miriocina, un compuesto inmunosupresor producido por el hongo *Isaria sinclairii*. Es considerado por la FDA de los Estados Unidos como medicamento de primera línea, mientras que para la EMA (European Medicines Agency) es medicamento de segunda línea.<sup>10,21</sup>

El fingolimod es un análogo de la esfingosina, la cual, cuando está fosforilada, constituye un importante fosfolípido señalizador en diferentes procesos celulares en todo el cuerpo. Por tanto, el fingolimod puede interactuar con el receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). Esta unión retiene a los linfocitos en los ganglios linfáticos, produciendo una regulación de la respuesta inflamatoria y una linfopenia circulante.<sup>65, 66</sup> La dosis recomendada de Gilenya® es de 0,5 mg por día vía oral (VO).

Como los receptores S1P se encuentran distribuidos en muchos tejidos, el fingolimod puede conllevar a varios efectos adversos no serios. El más conocido es la bradicardia de la primera dosis, que puede llegar incluso a bloqueo atrioventricular (AV). También se han descrito una leve disminución del volumen espiratorio forzado (VEF), edema macular subclínico, aumento de la presión arterial predominantemente durante los primeros dos meses de tratamiento, linfopenia y en los estudios pivote hubo dos casos de infecciones virales fatales, uno por varicela y el otro por encefalitis herpética.<sup>10,21</sup>

De acuerdo con EMA, durante el uso de fingolimod, se recomienda el monitoreo de la frecuencia cardíaca por al menos 6 horas después de la primera dosis, o cuando la última dosis se aplicó hace más de dos semanas. Además, se deben evitar fármacos antiarrítmicos cronotrópico negativos, hay que mo-



nitorizar la presión arterial y revisar el fondo de ojo entre el tercer y cuarto mes de uso para detectar posibles cambios en la mácula. Es importante revisar las enzimas hepáticas en forma trimestral los primeros seis meses, y luego semestralmente. El recuento linfocitario debe revisarse también semestralmente.<sup>67</sup>

El fingolimod aún no está disponible en Costa Rica, sin embargo se espera su introducción al país entre 2013 y 2014, depen-

diendo de las regulaciones usuales para este efecto por parte del Ministerio de Salud. Cabe resaltar que aún se encuentran en marcha las extensiones de los estudios FREEDOMS Y TRANSFORMS para la recolección de datos de seguridad. También está en marcha el estudio INFORMS, en el cual se aplica fingolimod en pacientes con EM PP, con el objetivo de establecer datos de eficacia en esta variante de la enfermedad.<sup>67</sup> (Ver tabla 6).

Tabla 6. Estudios pivote para uso de Fingolimod en EM

| Estudio           | Diseño  | Resultados  | Riesgos   | Observaciones   | Referencias |
|-------------------|---|---|---|---|-------------|
| FTY720 en MS 2006 | Fase II x 6 m<br>281 pacientes<br>EMRR y EMSP<br><br>Placebo vrs<br>Fingo 1,25 mg vrs<br>Fingo 5 mg | Lesiones activas en RM (Gado +)<br>Placebo: 14,8<br>Fingo 1,25: 8,4<br>Fingo 5: 5,7<br><br>Tasa de brotes/año*<br>Placebo: 0,77<br>Fingo 1,25: 0,35<br>Fingo 5: 0,36  | Nasofaringitis<br>Disnea<br>Diarrea<br>Cefalea<br>Náusea<br><br>10 % Aumento transaminasas<br>Bradicardia<br>Caída de VEF<br>PRES***  | Estudio pionero exploratorio de aplicación de FTY720 en EM en seres humanos.  | 45          |
| TRANSFORMS 2010   | Fase III x 12 m<br>1292 pacientes<br>EMRR<br><br>Avonex® vrs<br>Fingo 0,5 vrs<br>Fingo 1,25         | Tasa de brotes/año<br>Avonex®: 0,33<br>Fingo 0,5: 0,16<br>Fingo 1,25: 0,20<br><br>Lesiones nuevas T2<br>Avonex®: 2,60<br>Fingo 0,5: 1,70<br>Fingo 1,25: 1,50<br><br>% no progresión de EDSS**<br>Avonex®: 92,1<br>Fingo 0,5: 94,1<br>Fingo 1,25: 93,3 | 2 casos fatales (Fingo 1,25):<br>- Varicela diseminada<br>- Encefalitis herpética<br><br>Infecciones herpéticas no fatales<br>Bradicardia<br>Bloqueo AV<br>HTA<br><br>Edema macular<br>Aumento transaminasas<br>Cáncer piel | Ambos brazos de fingolimod demostró superioridad respecto al Avonex® en tasa anual de brotes, lesiones activas en RM, atrofia cerebral y discapacidad medida por MSFC (no diferencia por EDSS).<br><br>Aprobada por FDA y EMA | 46          |
| FREEDOMS 2010     | Fase III x 24 m<br>1272 pacientes<br>EMRR<br><br>Placebo vrs<br>Fingo 0,5 vrs<br>Fingo 1,25         | Tasa de brotes/año<br>Placebo: 0,40<br>Fingo 0,5: 0,18<br>Fingo 1,25: 0,16<br><br>Lesiones nuevas T2<br>Placebo: 9,8<br>Fingo 0,5: 2,5<br>Fingo 1,25: 2,5   | Bradicardia<br>Bloqueo AV<br>Edema macular<br>Aumento de enzimas hepáticas<br>HTA leve  | Franca ventaja sobre placebo en tasa de brotes anuales, progresión de la discapacidad y medidas de actividad por RM, así como atrofia cerebral.   | 47          |
|                   |   | % Progresión de discapacidad Placebo:<br>24,1<br>Fingo 0,5: 17,7<br>Fingo 1,25: 16,6  |   | Sopesar riesgos cuando se usa clínicamente.   |             |

\* El estudio no tenía suficiente poder estadístico para este parámetro, así que sólo mostró la tendencia. \*\* No hubo diferencia estadística

\*\*\*Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

HTA: Hipertensión Arterial

## Terapias de segunda línea

Son medicamentos aprobados para el uso en formas de EM RR y SP con alta actividad, rápidamente progresivas, muy agresivas o con falla terapéutica a los agentes de primera línea. Se revisan a continuación, tomando en cuenta que el fingolimod, recién descrito, se considera de segunda línea en Europa y de primera línea en Norteamérica.

### Mitoxantrona (Novantrone®)

Fue el primer medicamento aprobado como terapia de segunda línea en pacientes con EM que no respondieron satisfactoriamente a medicamentos de primera línea, o bien, con enfermedad rápidamente progresiva.<sup>71,72</sup> Es un fármaco antineoplásico que se intercala entre las bases de la doble cadena de ADN (ácido desoxirribonucleico) y altera principalmente su síntesis. Ha sido utilizado en cáncer de mama, linfoma no Hodgkin, leucemias mieloides, cáncer de próstata y de hígado. En esclerosis múltiple la dosis es de 12 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en infusión intravenosa de 15 minutos, cada 3 meses. La dosis total acumulada no debe exceder 140 mg/m<sup>2</sup>.

El estudio MIMS, en 2002, enroló 194 pacientes con EM RR y SP y los colocó en tres brazos: uno con 63 pacientes en dosis de 12 mg/m<sup>2</sup> cada 3 meses, el segundo con 66 pacientes en dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> y el último con 65 pacientes con placebo. Se demostró para la dosis mayor una franca reducción de la tasa anual de brotes y la progresión de la discapacidad en comparación con el placebo. Esto conllevó a una aprobación del medicamento para su uso en las formas EM SP que no han respondido a otras terapias y en las formas RR agresivas y rápidamente progresivas.<sup>73</sup>

La cardiotoxicidad del medicamento ha

hecho que se relegue a casos en donde no hay otra posibilidad de intervención terapéutica. Se recomienda usar mitoxantrona sólo en pacientes con una fracción de eyección de más del 50%. Es obligatorio el monitoreo ecocardiográfico antes y durante el tratamiento. También existe el riesgo de desarrollar leucemia aguda, por lo que el seguimiento con hemograma durante el tratamiento e incluso por años posteriores es necesario. En pacientes mayores de 50 años, con discapacidad avanzada o sin evidencia de actividad de la enfermedad, no parece haber un beneficio del uso de la mitoxantrona.<sup>10</sup>

Aunque hay evidencia de eficacia de este agente en la disminución de la tasa anual de brotes y la disminución en la progresión de la discapacidad, no se ha encontrado el mismo efecto en la disminución de lesiones activas en RM.<sup>71,73</sup> La mitoxantrona no está disponible en Costa Rica, aunque existe una amplia experiencia con el uso de este medicamento en otros países de la región Latinoamericana.

### Natalizumab (Tysabri®)

El natalizumab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el uso en EM RR que no ha respondido adecuadamente a medicamentos de primera línea, o a formas agresivas y rápidamente progresivas de EM.<sup>10,21</sup> Este anticuerpo monoclonal se une a la unidad  $\alpha 4$  de la integrina  $\alpha 4\beta 1$ , una proteína de la superficie linfocitaria. Esta interacción inhibe la unión de los linfocitos a su receptor vascular, el VCAM-1 (vascular-cell adhesion molecule 1) y por ende, su posterior diapédesis hacia el parénquima cerebral, reduciendo así la inflamación en el sistema nervioso central.<sup>10,21,74-75,77</sup>

La dosis recomendada es de 300 mg IV cada 4 semanas. Los principales estudios que apoyan el uso de natalizumab en EM se detallan en la tabla 7. Estos estudios se detu-

vieron cuando empezaron a aparecer varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en las poblaciones en estudio. Posteriormente se autorizó su uso sólo para casos muy agresivos de las formas recurrentes de EM.<sup>21,77-79</sup>

El riesgo de desarrollar LMP aumenta con la duración del tratamiento, principalmente después de dos años de uso, en donde el riesgo es aproximadamente 1 caso por 1000 pacientes tratados, si no se han expuesto anteriormente a medicamentos inmunosupresores. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar LMP son los expuestos a inmunosupresores de previo, más de dos años de tratamiento y serología positiva por virus JC.<sup>10,21,79,80</sup>

Las guías de uso clínico recomiendan realizar una RM previo al inicio del tratamiento. Alteraciones en la conducta, estado de la conciencia, focalizaciones motoras, trastornos visuales corticales, ataxia, convulsiones y otras alteraciones neurológicas de aparición reciente en un paciente con natalizumab deben garantizar una evaluación extensa por virus JC y desarrollo de LMP.<sup>10</sup> El medicamento no debe utilizarse en pacientes con alteraciones de la inmunidad (inmunosupresión primaria o adquirida de cualquier causa), ni tampoco en combinación con interferones por el mayor riesgo de desarrollo de LMP. Cuando el paciente ha utilizado otros inmunosupresores, debe dejarse un período de “lavado” de 3 a 6 meses antes de iniciar natalizumab.<sup>79-81</sup>

Para las otras reacciones adversas frecuentes, como hipersensibilidad o alergia se recomienda la suspensión del tratamiento y tratamiento sintomático. En los estudios AFFIRM y SENTINEL, hasta un 9% de los pacientes se detectaron anticuerpos anti-natalizumab, los cuales se correlacionaron con menor eficacia. Por tanto, se recomienda la determinación de estos anticuerpos tras 6

meses de tratamiento y si son positivos, retirar el medicamento y medir nuevos anticuerpos, 3 meses después, para evaluar la reintroducción de la terapia.<sup>10,79</sup> (Ver tabla 7).

El natalizumab está disponible en la región centroamericana, incluyendo Costa Rica. En este país, ha habido casos esporádicos de uso del fármaco en los hospitales privados, de los cuales se conoce del deceso temprano de una paciente por una neoplasia hematológica no relacionada con el medicamento. Algunos otros son pacientes extranjeros que usan el natalizumab en su país de origen, pero ocasionalmente por trabajo o turismo se hacen control en Costa Rica. De ellos no se conoce mayor detalle pues no se han reportado en la literatura nacional.

Para los pacientes con EM manejados a nivel del sistema social de salud, por cierto la vasta mayoría en el país, el acceso al natalizumab en casos severos o rápidamente progresivo a sido totalmente restringido por parte del Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense del Seguro Social. mente después de dos años de uso, en donde el riesgo es aproximadamente 1 caso por 1000 pacientes tratados, si no se han expuesto anteriormente a medicamentos inmunosupresores. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar LMP son los expuestos a inmunosupresores de previo, más de dos años de tratamiento y serología positiva por virus JC.<sup>10,21,79,80</sup>

Las guías de uso clínico recomiendan realizar una RM previo al inicio del tratamiento. Alteraciones en la conducta, estado de la conciencia, focalizaciones motoras, trastornos visuales corticales, ataxia, convulsiones y otras alteraciones neurológicas de aparición reciente en un paciente con natalizumab deben garantizar una evaluación extensa por virus JC y desarrollo de LMP.<sup>10</sup> El medicamento no debe utilizarse en pacientes con alteraciones de la inmunidad (inmuno-

supresión primaria o adquirida de cualquier causa), ni tampoco en combinación con interferones por el mayor riesgo de desarrollo de LMP. Cuando el paciente ha utilizado otros inmunosupresores, debe dejarse un período de “lavado” de 3 a 6 meses antes de iniciar natalizumab.<sup>79-81</sup>

Para las otras reacciones adversas frecuentes, como hipersensibilidad o alergia se recomienda la suspensión del tratamiento y tratamiento sintomático. En los estudios

AFFIRM y SENTINEL, hasta un 9% de los pacientes se detectaron anticuerpos anti-natalizumab, los cuales se correlacionaron con menor eficacia. Por tanto, se recomienda la determinación de estos anticuerpos tras 6 meses de tratamiento y si son positivos, retirar el medicamento y medir nuevos anticuerpos, 3 meses después, para evaluar la reintroducción de la terapia.<sup>10, 79</sup> (Ver tabla 7).

El natalizumab está disponible en la región centroamericana, incluyendo Costa

Tabla 7. Estudios pivote de natalizumab en EM

| Estudio       | Diseño  | Resultados  | Riesgos  | Observaciones  | Referencias |
|---------------|---|---|--|--|-------------|
| INMSTG 2003   | 213 pacientes EMRR y EM SP x 6 m<br><br>68 en Placebo vrs<br>74 NTZ 3 mg/kg<br>71 NTZ 6 mg/kg   | Lesiones activas en RM (Gado +)<br>Placebo: 9,6<br>NTZ 3: 0,7<br>NTZ 6: 1,1<br><br>% recaídas durante tratamiento<br>Placebo: 50,1<br>NTZ 3: 26,5<br>NTZ 6: 20,3  | Cefalea<br>Rash<br>Prurito<br>Infecciones<br>Diarrea<br>Dolor lumbar<br>Parestesias  | Menor cantidad de brotes y actividad radiológica comparado con placebo.<br><br>Período corto de estudio.   | 76          |
| AFFIRM 2006   | 942 pacientes EMRR<br>2 años 3 meses (116 semanas)<br><br>315 Placebo vrs<br>627 NTZ 300 mg IV cada 4 sem   | Tasa de brotes/año*<br>Placebo: 0,81<br>NTZ: 0,26<br><br>% de progresión sostenida de discapacidad<br>Placebo: 29<br>NTZ: 17<br><br>Lesiones nuevas en T2 RM<br>Placebo: 11,0<br>NTZ: 1,9   | Fatiga<br>Reacciones alérgicas<br>Cefalea<br>Vértigo<br>Depresión<br>Infecciones respiratorias, digestivas o urinarias<br>Artralgias | Reducción de un 68% de la tasa anual de brotes respecto al placebo.<br><br>Reducción de 83% en el número de lesiones nuevas en T2 comparado a placebo.<br><br>Mejoría en mediciones de calidad de vida | 77          |
| SENTINEL 2006 | 1171 pacientes 2 años 3 meses (116 semanas)<br>EMRR con Avonex® y un brote en últimos 12 meses<br><br>Avonex® + Placebo (582)<br><br>Vrs<br><br>Avonex® + NTZ (589) | Tasa de brotes/año<br>Avonex® + Placebo: 0,75<br>Avonex® + NTZ: 0,34<br><br>% de progresión sostenida de discapacidad<br>Avonex® + Placebo: 29<br>Avonex® + NTZ: 23<br><br>Lesiones nuevas en T2 RM<br>Avonex® + Placebo: 5,4<br>Avonex® + NTZ: 0,9 | Ansiedad<br>Sinusitis<br>Faringitis<br>Edema periférico<br>LMP en dos casos, uno fatal   | Estudio suspendido un mes antes de lo programado por el desarrollo de dos casos de LMP.  | 78          |

INMSTG: International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group

\* Se determinó al año del estudio (que duró 116 semanas).

Rica. En este país, ha habido casos esporádicos de uso del fármaco en los hospitales privados, de los cuales se conoce del deceso temprano de una paciente por una neoplasia hematológica no relacionada con el medicamento. Algunos otros son pacientes extranjeros que usan el natalizumab en su país de origen, pero ocasionalmente por trabajo o turismo se hacen control en Costa Rica. De ellos no se conoce mayor detalle pues no se han reportado en la literatura nacional.

Para los pacientes con EM manejados a nivel del sistema social de salud, por cierto la vasta mayoría en el país, el acceso al natalizumab en casos severos o rápidamente progresivo a sido totalmente restringido por parte del Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense del Seguro Social.

## Otros tratamientos usados

### Azatioprina y Ciclofosfamida

La azatioprina es un viejo y conocido inmunosupresor, utilizado en muchos terrenos clínicos tan amplios como la reumatología, la inmunología, la nefrología, la medicina de trasplantes, la oncología y la medicina interna. Usado en EM en Costa Rica en décadas anteriores basada en la experiencia de colegas y casos anecdóticos de otras latitudes, ante la falta de otras opciones terapéuticas, hasta la llegada de los interferones.

Algunos reportes de pequeñas series demostraron su utilidad en la reducción de brotes en las formas EM RR, no así en las formas SP. Dado su perfil de riesgo, así como la inducción de inmunosupresión en lugar de inmunomodulación, ha caído en desuso en EM.<sup>82-84</sup>

La ciclofosfamida es un potente inmunosupresor que ha sido igualmente utilizado en un amplio número de enfermedades autoinmunes de evolución agresiva, así como en

medicina de trasplante. En EM tuvo su utilidad principal en brotes agresivos y formas rápidamente progresivas, aunque por su alto perfil de riesgo, teratogénesis, así como estudios pequeños y contradictorios con respecto a su eficacia, ha sido desplazado por otros medicamentos de segunda línea.<sup>85-86</sup>

## Inmunoglobulina Intravenosa

No hay evidencia científica a la fecha de que la inmunoglobulina intravenosa sea eficaz comparada con el placebo, tanto en las formas EMRR como EMSP.<sup>87-93</sup>

## Trasplante de células madre

A la fecha, no existe evidencia científica acerca del beneficio que pueda representar el uso de células madre hematopoyéticas en la EM. Existen series pequeñas de estudios muy heterogéneos que no permiten hacer conclusiones de peso.<sup>97</sup>

En primer lugar, se debe establecer cuál es el mejor sitio para obtener células pluripotenciales que puedan devenir en células del sistema nervioso central. Posteriormente se requeriría que estas células lleguen a su destino y se logren acoplar a la compleja red de neuroglia y neuronas. Por último se necesitaría que se vuelvan funcionales.

Por lo explicado anteriormente, sobreviene la complejidad de esta terapéutica, y no la falsa simplificación con que se ha comercializado, en donde se extraen células de diferentes orígenes (sangre, grasa, cordón umbilical, médula ósea) en dosis variables y se aplican en diferentes vías, esperando una mejoría en la enfermedad dada básicamente por la casualidad, a falta de métodos bien descritos para manipular las células de manera que lleguen en forma segura al órgano diana y se logren diferenciar y funcionar adecuadamente.

En el último congreso de la Asociación

Americana de Neurología, celebrado en la ciudad de San Diego, California, en marzo de 2013, la única mención que se hace de Costa Rica en una discusión científica sobre EM, fue el uso fuera de indicación (off-label) de un trasplante autólogo de células madre extraídas de grasa subcutánea en un adolescente norteamericano que viajó a este país para obtener este tratamiento en un reconocido hospital privado de la capital. El resultado final fue la inducción de una encefalomielitis aguda desmielinizante catastrófica, que dejó al paciente mucho más discapacitado de lo que estaba. Esta situación llama poderosamente la atención acerca de la comercialización irracional de este tipo de terapéuticas por personal no experto y fuera de guías bien estipuladas basadas en medicina con evidencia; así como también de lo laxa que resulta la vigilancia de las autoridades nacionales responsables de la regulación estricta de este tipo de prácticas.

## Cladribina

La cladribina es un análogo clorado de la desoxiadenosina resistente a la degradación por la adenosín deaminasa, que facilita la apoptosis de linfocitos. Ha sido utilizada la forma parenteral del medicamento en el tratamiento de la tricoleucemia y de la leucemia linfocítica crónica de células B refractaria.<sup>10, 23</sup>

Hubo estudios preliminares en los años noventa del siglo anterior con el medicamento parenteral en EM. Posteriormente, el estudio CLARITY demostró que la aplicación oral del medicamento era muy eficaz en la EM, al reducir la tasa anual de brotes hasta en un 58% con respecto al placebo, con impacto positivo también sobre la carga lesional en RM y sobre la progresión de la discapacidad. Se describieron algunos efectos adversos, principalmente linfopenia, infeccio-

nes por herpes zóster, reactivación de una tuberculosis latente y tendencia a algunos cánceres.<sup>10, 67, 95</sup>

En febrero de 2011 fue retirada la autorización de comercialización en Europa por la EMA, mientras que el mes siguiente fue denegada también por FDA. Por tanto, el programa de desarrollo clínico fue detenido por la casa farmacéutica (extensión del estudio CLARITY, estudios ONWARD y ORACLE). A la fecha, siguen con este tratamiento algunos pacientes en Australia y la Federación Rusa, en donde sí se aceptó el medicamento por las respectivas agencias reguladoras. En el hemisferio occidental no se está aplicando para EM.<sup>10</sup>

## Conclusión

En la actualidad, existen siete medicamentos aprobados para el uso en las diferentes formas de la EM, todos con estudios pivote que le confieren evidencia científica adecuada. Estos medicamentos son 3 interferones beta, el acetato de glatiramer, el fingolimod, el natalizumab y la mitoxantrona.

La metilprednisolona sigue siendo la primera elección en el tratamiento de brotes discapacitantes y se puede considerar la plasmaféresis en casos muy severos.

El CIS puede ser tratado con cualquiera de los interferones o el acetato de glatiramer, dependiendo de la presentación clínica, la carga lesional en RM, la discapacidad, la experiencia del médico tratante y la preferencia del paciente, tomando muy en cuenta el apego al tratamiento y la fatiga del paciente al mismo con el paso del tiempo, así como los costos a largo plazo. En Costa Rica no se cuenta con el copolímero.

La EMRR puede ser tratada con cualquiera de los tres interferones beta existentes, tomando en cuenta los mismos puntos

de elección que se señalaron para el CIS. También puede utilizarse el AG, aunque ya se señaló la falta de disponibilidad en el país. Para los casos con falla terapéutica a un FME de primera línea, se puede intentar utilizar uno de mayor dosis y mayor frecuencia, en el caso de los interferones. Como no hay AG, la otra opción sería considerar un fármaco de segunda línea.

En los casos que evolucionan rápido o agresivamente, con muchos brotes (más de uno por año), acumulación significativa de discapacidad (uno o más puntos de EDSS en un año) o lesiones en RM (nuevas lesiones en T2 o que refuerzan con gadolinio), se deben considerar los fármacos de segunda línea. La mitoxantrona no está regularmente disponible en el país. El fingolimod no ha ingresado al país, y no se conoce si ingresará como fármaco de primera línea (siguiendo la recomendación de FDA) o de segunda línea (siguiendo la EMA). El natalizumab sería la opción disponible en este caso, para lo cual se debe seguir el plan de vigilancia de riesgo correspondiente al uso de este medicamento.

Para la EM SP se cuenta en el país con ambos interferones con evidencia en este ámbito, el beta 1a SC y el beta 1b. Para la EM PP no existe evidencia de FME que provean beneficio o eficacia.

### Contribución

El autor realizó en su totalidad el artículo.

### Conflictos de interés

Nada por declarar en la elaboración de este artículo.

### Agradecimientos

A los profesores del Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya y a la Universitat Autònoma de Barcelona de Catalunya por la valiosa información y alta calidad científica aportada durante la participación del autor en el 3rd. Masters Online in Neuroimmunology durante 2011-2012.

## Referencias

- 1.- Rivera V, de Jesús P. Masters in Neuroimmunology. Capítulo 1: Multiple Sclerosis Definitions, Epidemiology, Genetics and Natural History. 3 ed. Editorial Viguera. 2011. Pag. 1-25.
- 2.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
- 3.- Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988; 38:180-185.
- 4.- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38:1822-1825.
- 5.- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite MS. *Brain* 1997; 120: 2059-2069.
- 6.- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
- 7.- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." *Ann*

- Neurol 2005; 58: 840–846.
- 8.- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
  - 9.- Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1182–99.
  - 10.- Ríos J, Castilló J. *Masters in Neuroimmunology. Capítulo 4: Tratamiento de fondo y sintomático*. 3 ed. Editorial Viguera. 2011. Pag. 139-193.
  - 11.- Uper-Smith MJ, Kaufman D, Paty DW et al. Megadose corticosteroids in multiple sclerosis [editorial]. *Neurology* 1994; 44: 1.
  - 12.- Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2006; 332: 525.
  - 13.- Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database. Syst Rev* 2000; CD001331.
  - 14.- Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 511.
  - 15.- 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: 529.
  - 16.- Barnes D, Hughes RA, Morris RW et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 902.
  - 17.- Morrow SA, Stoian CA, Dmitrovic J et al. The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 1079.
  - 18.- Weinshenker BG, O'Brien PC, Peterson TM et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46:878.
  - 19.- Keegan M, König F, McClelland R et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005; 366: 579.
  - 20.- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative research group (MSCrg) [published erratum appears in *ann neurol* 1996 Sep; 40(3):480]. *Ann Neurol* 1996; 39: 285.
  - 21.- Ríos J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 230-237.
  - 22.- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-1452.
  - 23.- Greenberg BM, Khatri BO, Kramer JF. Current and emerging multiple sclerosis therapeutics. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2010; 16(5): 58–77.
  - 24.- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis [published correction appears in *Ann Neurol* 1996;40:480]. *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285–294.
  - 25.- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon  $\beta$ -1-a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon  $\beta$ -1-a in relapsing/remitting multiple sclerosis [published correction appears in *Lancet* 1999; 353: 678]. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498–1504.
  - 26.- Rudick RA, Fisher E, Lee JC et al. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999; 53: 1698.
  - 27.- Sormani MP, Rovaris M, Valsasina P et al. Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 1432.
  - 28.- Hardmeier M, Wagenpfeil S, Freitag P et al. Rate of brain atrophy in relapsing MS decreases during treatment with IFNbeta-1a. *Neurology* 2005; 64: 236.
  - 29.- Molyneux PD, Kappos L, Polman C et al. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive mul-



- multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 2256.
- 30.- Panitch H, Goodin DS, Francis G et al. Randomized, comparative study of interferon  $\beta$ -1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE trial. *Neurology* 2002; 59(10):1496–1506.
  - 31.- 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 randomized multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359(9316): 1453–1460.
  - 32.- Hawkins CP, Wolinsky JS. Principles of treatment in multiple sclerosis. Reed Educational and Professional Publishing Ltd. 2000. First edition. pp. 24-37.
  - 33.- Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 362: 1184.
  - 34.- Malucchi S, Sala A, Gilli F, et al. Neutralizing antibodies reduce the efficacy of beta IFN during treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 2031.
  - 35.- Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, et al. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology* 2005; 65: 40.
  - 36.- Francis GS, Rice GP, Alsop JC. Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS. *Neurology* 2005; 65: 48.
  - 37.- Goodin DS, Frohman EM, Hurwitz B, et al. Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact. An evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007; 68: 977.
  - 38.- Bertolotto A, Gilli F, Sala A, et al. Persistent neutralizing antibodies abolish the interferon beta bioavailability in MS patients. *Neurology* 2003; 60: 634.
  - 39.- Bertolotto A, Malucchi S, Sala A, et al. Differential effects of three interferon betas on neutralising antibodies in patients with multiple sclerosis: a follow up study in an independent laboratory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 148.
  - 40.- Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, et al. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology* 2005; 65: 33.
  - 41.- Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, et al. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005; 12: 817.
  - 42.- Comi G, Filippi M, Barkhof F et al. Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
  - 43.- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Eng J Med* 2000; 343: 898-904.
  - 44.- Kappos L, Polman CH, Freedman MS et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-1249.
  - 45.- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I: Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
  - 46.- The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-294.
  - 47.- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
  - 48.- Placebo-controlled multicenter randomized trial on interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary pro-

- gressive MS. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
- 49.- Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon beta-1a in MS (SPEC-TRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496-1504.
  - 50.- Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE trial. *Neurology* 2002; 59: 1496-1506.
  - 51.- 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 randomized multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359: 1453-1460.
  - 52.- Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T, et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 1056-1060.
  - 53.- Freedman MS, Cohen B, Dhib-Jabult S, et al. Recognizing and treating suboptimally controlled multiple sclerosis: steps toward regaining command. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2459-2470.
  - 54.- Freedman MS, Paty DG, Grand'Maison F, et al. Treatment optimization in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2004; 31: 157-168.
  - 55.- International Working Group for Treatment Optimization in MS. Treatment Optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2004; 11: 43-47.
  - 56.- Freedman MS, Forrester FG. Canadian treatment optimization recommendations (TOR) as a predictor of disease breakthrough in patients with multiple sclerosis treated with interferon  $\beta$ -1a: analysis of the PRISMS study. *Mult Scler* 2008; 14: 1234-1241.
  - 57.- Karussis D, Bierman LD, Bohlega S, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2006; 13: 61-71.
  - 58.- Rio J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 553-560.
  - 59.- Rio J, Castelló J, Rovira A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009; 15: 848-853.
  - 60.- Comi G, Martinelli V, Rodheger M, et al. PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503-1511.
  - 61.- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-1276.
  - 62.- O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. BEYOND Study Group. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomized, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889-897.
  - 63.- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. REGARD Study Group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease (REGARD) study): a multicentre, randomized, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903-914.
  - course of relapsing-remitting B, et al. Switching first-line disease-modifying therapy after eta-1a with glatiramer acetate iz
  - 64.- Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, et al. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 50-58.
  - 65.- Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem* 2002; 277: 21453-7.
  - 66.- Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science* 2002; 296: 346-49.
  - 67.- Montalban X, Sastre-Garriga J. Masters in Neuroimmunology. Capítulo 5: Perspectivas de futuro

- en el tratamiento de la esclerosis múltiple. 3 ed. Editorial Viguera. 2011. Pag. 194-222.
- 68.- Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral Fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124-40.
- 69.- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.
- 70.- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
- 71.- Hartung HP, Gonsett R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind randomized multicenter trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025.
- 72.- Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 1332.
- 73.- Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, et al. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. *Neurology* 2005; 65: 690.
- 74.- Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, et al. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 71: 766-73.
- 75.- Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005; 64: 1336-42.
- 76.- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15-23.
- 77.- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
- 78.- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923.
- 79.- Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6: 431-441.
- 80.- Ransohoff RM. Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2622-2629.
- 81.- Food and Drug Administration. Tysabri@risk minimization action plan: Abstract of TOUCH. URL: [www.fda.gov/cder/drug/infopage/natalizumab/riskMaP.pdf](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/natalizumab/riskMaP.pdf). Fecha última consulta: 01.09.07.
- 82.- Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD003982.
- 83.- Massacesi L, Parigi A, Barilaro A, et al. Efficacy of azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2005; 62: 1843-47.
- 84.- Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051-55.
- 85.- Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 1983; 308(4): 173-80.
- 86.- The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 337: 441-46.
- 87.- Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, et al. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1997; 349: 589-93.
- 88.- Achiron A, Gabbay U, Gilad R, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998; 50(2): 398-402.
- 89.- Lewanska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and

- MRI assessment. *Eur J Neurol* 2002; 9(6): 565-72.
- 90.- Noseworthy JH, O'Brien PC, Weinshenker BG, et al. IV immunoglobulin does not reverse established weakness in MS. *Neurology* 2000; 55(8): 1135-43.
- 91.- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58(2): 169-78.
- 92.- Fazekas F, Lublin FD, Li D, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008; 71(4): 265-71.
- 93.- Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1149-56.
- 94.- Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. *J Neurol* 2002; 249(10): 1088-97.
- 95.- Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416-26.