

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción

III. Epidemiología

IV. Etiopatogenia

V. Aspectos clínicos

VI. Pronóstico

VII. Tratamiento

- Abordaje de los ataques agudos
- Tratamiento modificador de la enfermedad
 - > Tratamiento inmunomodulador
 - > Tratamiento inmunosupresor
 - > Anticuerpos monoclonales
- Estrategias de tratamiento
- Tratamientos sintomáticos
- El futuro del tratamiento...

IX. Prevención

X. El papel asistencial del farmacéutico

XI. Bibliografía

ANEXO I

JUSTIFICACIÓN

Cada 18 de diciembre se celebra el **Día Nacional de la Esclerosis Múltiple** en España, que busca poner en relieve la situación de los afectados por esta enfermedad crónica neurodegenerativa. Dicha efeméride se conmemora bajo el impulso por la Asociación Española de Esclerosis Múltiple (AEDEM-COCEMFE) y sus 46 asociaciones miembros con el objetivo último de mejorar la calidad de vida de las personas con esclerosis múltiple en nuestro país. Tal y como defiende la AEDEM, la esclerosis múltiple es una enfermedad compleja y heterogénea –en ocasiones recibe el nombre de la enfermedad de las mil caras– con multitud de los llamados “síntomas invisibles” asociados con la afectación física y psicológica que genera, y que hacen precisa y urgente una mayor protección social tras el diagnóstico para las personas afectadas.

La esclerosis múltiple es, de hecho, una entidad clínica con gran impacto en la sociedad pues representa la primera causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes en el mundo occidental, solo por detrás de los accidentes de tráfico. Con un comienzo mayoritario entre los 20 y los 40 años, tiene una prevalencia más alta en mujeres (de entre 2 a 4 veces en comparación con varones) y afecta en todo el mundo a más de 2,5 millones de personas, viviendo unos 55.000 pacientes con la enfermedad en nuestro país.

Si bien se trata de una patología para la que todavía no existe una cura (pues tampoco se conoce completamente su causa), la esclerosis múltiple se puede tratar y controlar médicamente con relativo éxito, ya que a diferencia de

otras enfermedades que afectan al sistema nervioso, como puede ser la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), sí se dispone actualmente de diversas opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico eficaces. En la última década, además, ha habido grandes avances en el tratamiento de la esclerosis múltiple, habiéndose incorporado diversos medicamentos que amplían las posibilidades del arsenal terapéutico para individualizar la terapia, a fin de evitar o atenuar la progresión de la enfermedad y disminuir la frecuencia e intensidad de los brotes.

En torno a la conmemoración de este Día Nacional se celebrarán una serie de actos y actividades de sensibilización e información que pretenden generar una mayor visibilidad de la enfermedad e informar sobre la realidad y necesidades de los afectados (y también de familiares y cuidadores) y que, en definitiva, posibiliten una mayor implicación por parte de los gobiernos y la comunidad internacional en la lucha frente a la esclerosis múltiple. El Consejo General de Colegios Farmacéuticos quiere participar con la divulgación de este informe técnico, que consiste en una revisión en profundidad sobre el estado actual de la terapéutica farmacológica, con mención a la situación epidemiológica y del conocimiento sobre la etiopatología. Este Punto Farmacológico centra también el foco sobre las posibilidades de prevención y el importante papel que el profesional farmacéutico puede desarrollar, en sus distintos ámbitos de actuación profesional, en la asistencia sanitaria de los pacientes con esclerosis múltiple.

INTRODUCCIÓN

La autoinmunidad es una respuesta inmunitaria de tipo humoral y/o celular frente a antígenos propios. Las **patologías autoinmunes** son, pues, consecuencia de un defecto en la regulación del sistema inmune que pierde la tolerancia a lo propio; se caracterizan por la producción bien de anticuerpos o bien de células efectoras que reaccionan contra los propios tejidos. Ocasionalmente pueden darse respuestas autoinmunes transitorias, que son controladas al eliminarse los clones linfocitarios autorreactivos, pero la respuesta inmunitaria en la enfermedad autoinmune se caracteriza de forma mayoritaria por su persistencia, dando lugar a un daño inflamatorio crónico ya que no puede cumplir su objetivo último de eliminar completamente el antígeno.

Las manifestaciones clínicas de estas patologías autoinmunes dependerán de la distribución del autoantígeno, en base a la cual se diferencia entre:

- > Enfermedades **órgano-específicas**: la reacción inmunitaria afecta a un único órgano. Algunos ejemplos son la diabetes mellitus tipo 1 (los linfocitos atacan autoantígenos presentes en las células beta de los islotes pancreáticos), la *tiroiditis de Hashimoto* (se generan anticuerpos frente a la peroxidasa tiroidea), la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la esclerosis múltiple, la *miastenia gravis* o la cirrosis biliar primaria.
- > Enfermedades **sistémicas**: se relacionan con antígenos de distribución más universal, por lo que la reacción inflamatoria autoinmune puede afectar a cualquier órgano. Destacan, entre las más conocidas, el lupus eritematoso sistémico (en la cual se producen anticuerpos frente a la cromatina nuclear), la artritis reumatoide, el *síndrome de Sjögren*, la esclerosis sistémica (esclerodermia) o las vasculitis sistémicas.

Esto no implica que las enfermedades órgano-específicas se limiten a causar daño en un órgano concreto, pues su evolución en la mayoría de los casos tiene consecuencias en otros órganos, como en el caso de la diabetes tipo 1, cuya

evolución conduce a complicaciones oculares, renales y nerviosas. La clasificación y el diagnóstico son relativamente sencillos en las enfermedades órgano-específicas, pero muy complejos en el caso de las sistémicas, en las que los pacientes expresan manifestaciones muy diversas y pueden presentar diferente evolución, por lo que su diagnóstico se lleva a cabo atendiendo al cumplimiento de una serie de criterios consensuados por expertos, ya que no existe una manifestación definitiva de la enfermedad ni una prueba única que permita su diagnóstico.

La capacidad patogénica de los autoanticuerpos puede llevarse a cabo por varios mecanismos, incluyendo la opsonización de factores solubles o células, la activación de la cascada inflamatoria vía complemento o la interferencia en funciones fisiológicas de moléculas solubles o células (por ejemplo, los anticuerpos que se unen al receptor de la insulina pueden provocar diabetes insulinoresistente por bloqueo de sus receptores). Los linfocitos B juegan un importante papel en la respuesta inmunitaria y son actualmente la diana terapéutica fundamental en muchas de estas patologías, en las que suele observarse un patrón alterado en la producción de citocinas. El origen de la mayoría de estas enfermedades autoinmunes es desconocido, pero se atribuye generalmente a una etiología multifactorial, en la que tiene un papel fundamental una especial sensibilidad genética, junto con factores ambientales desencadenantes.

En particular, la **esclerosis múltiple** (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune del sistema nervioso central (SNC), habitualmente de carácter lentamente progresivo, caracterizada por la presencia de múltiples **placas diseminadas de desmielinización**, distribuidas a lo largo del cerebro y la médula espinal; también se la conoce **esclerosis en placas o diseminada**. Las placas son en realidad lesiones formadas por infiltrados de células, con desmielinización y gliosis (destrucción de células gliales, que constituyen el elemento fundamental del tejido neurológico de sostén).

La EM fue descrita de forma sistemática por primera vez en 1849, pero la descripción más antigua conocida de una persona con posibles síntomas de la enfermedad data del siglo XIV en Holanda. El término se refiere tanto al número (múltiple) como a la condición (*esclerosis*, del término griego que describe una cicatriz o tejido endurecido) de las áreas en las que se ha eliminado la mielina en el SNC.

La enfermedad se caracteriza mayoritariamente por múltiples y variados síntomas y signos de disfunción del SNC. En líneas generales, los que suelen manifestarse más precozmente son parestesias en una o más extremidades, el tronco o un lado de la cara, debilidad o torpeza

de un miembro inferior o de la mano, trastornos visuales, debilidad muscular o fatiga inusual de un miembro, alteraciones leves de la marcha, dificultad en el control vesical, vértigo y trastornos emocionales leves. El curso de la enfermedad es habitualmente variable y se caracteriza por la presencia de periodos de remisión y exacerbaciones o recaídas recurrentes que generan alguna discapacidad física acumulativa, que si bien puede aparecer desde el inicio de la enfermedad, lo más frecuente que comience a manifestarse tras varios años de evolución (Cuéllar, 2018).

EPIDEMIOLOGÍA

La esclerosis múltiple (EM) constituye la forma más frecuente de enfermedad por alteración de la mielina en el SNC y, exceptuando los traumatismos, es actualmente la **causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes**. De hecho, en el mundo occidental, y en España en particular, se la considera como el principal motivo de invalidez o discapacidad neurológica del adulto joven solo por detrás de los accidentes de tráfico.

El comienzo de la enfermedad sucede habitualmente entre los 16 y los 50 años de edad, particularmente entre los 20 y los 40, y es de 2 a 4 veces más común en las mujeres, en quienes suele comenzar de forma más temprana que en varones; sin embargo, es muy rara su aparición antes de los 10 años o después de los 70 años.

La EM es más prevalente en los climas templados que en las regiones tropicales. Se estima que **afecta a unos 2,5 millones de personas en todo el mundo**, aunque distribuidos de forma irregular. En este sentido, la región de menor prevalencia (<5 casos por 100.000 habitantes) es Asia central, mientras que en la mayoría de los países occidentales, especialmente los más

desarrollados (Unión Europea, Estados Unidos, Canadá, Australia, etc.), la prevalencia supera ampliamente los 30 casos por 100.000 habitantes. Concretamente, en Estados Unidos hay entre 250.000 y 350.000 pacientes, mientras que en la Unión Europea hay aproximadamente más de 750.000 afectados, siendo más frecuente en el norte de Europa y menos común en el área mediterránea. En España, la prevalencia se sitúa en los 100-125 casos por cada 100.000 habitantes, lo que supone un total de unos 55.000 pacientes¹.

Se estima que la susceptibilidad de padecer EM depende de la interrelación con **factores ambientales** en determinadas áreas geográficas que parecen operar antes de la pubertad, con una **predisposición genética** de tipo multigénico. Algunas etnias, tales como los gitanos, los esquimales y los bantús, nunca contraen la EM; asimismo, los indios nativos de Norteamérica y Sudamérica, los japoneses y otros pueblos asiáticos tienen tasas de incidencia muy bajas de EM.

En la población general, la probabilidad de desarrollar EM es inferior al 0,1%. No obstante, se ha cuantificado el grado de incremento del

¹ Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis Múltiple (http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis_multiple/index.php)

riesgo de padecer la enfermedad en función del parentesco familiar, y se calcula que los familiares de primer grado –hijos y hermanos– de una persona afectada tienen una probabilidad del 1-3% (media del 2%), tener un primo afectado supone un 1% de riesgo; un hermano gemelo dicigótico, 7%; padre y hermano a la vez, 13%; los dos padres, 20%; los dos padres y un hermano, 23%; y hermano gemelo monocigótico, 30%. El hecho de que los gemelos idénticos contraigan la EM con una tasa significativamente más baja del 100% confirma que la enfermedad no es totalmente controlada por factores genéticos, sino que existen factores ambientales determinantes.

Los costes económicos, sociales y médicos asociados con la enfermedad son notables. En España, tan solo el coste del tratamiento de la enfermedad, según datos del Ministerio de Sanidad, se sitúa anualmente en más de 1.200

millones de euros, con un coste medio anual por paciente que fluctúa según la gravedad del cuadro y con datos muy similares a los del resto de Europa. Un estudio (Kobelt *et al.*, 2017) que incluyó a casi 17.000 pacientes de 16 países (media de edad de 52 años), entre ellos 462 españoles, confirmó que a medida que la enfermedad progresa, mayor y más significativo es el crecimiento del coste sanitario para los pacientes, sus familias, los sistemas nacionales de salud y la sociedad en general. El paciente medio con EM pierde en calidad de vida el equivalente a 3-4 meses completos cada año, mientras que la carga económica de la EM debido a los costes de cuidados médicos y pérdidas en la productividad se estiman en 20.600 €/año en la etapa más leve, ascendiendo el coste anual hasta 48.000 € en una fase moderada y 68.700 € en una fase severa; el coste medio de una recaída es, según ese estudio, de 2.050 euros.

ETIOPATOGENIA

Como ya se ha sugerido, la esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune producida por la reacción inmunológica contra elementos constitutivos del propio organismo, detectados anómalamente como antígenos extraños. Si bien su etiología y patogénesis no se comprenden completamente, se ha propuesto que un antígeno –todavía desconocido pero probablemente de origen externo– actuaría mimetizando proteínas de la mielina de las neuronas y se presentaría sobre la superficie de los macrófagos en combinación con moléculas de clase 2 del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH).

La resultante **estimulación de los linfocitos T facilitadores** (Th₁) provocaría la expresión de LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*) y de VLA-4 (*Very Late Antigen-4* o integrina $\alpha_4\beta_1$), facilitando la unión de dichos linfocitos T a moléculas de adhesión, como la ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule 1* o CD54) y la VCAM-1 (*Vascular cell adhesion molecule 1* o CD106), la principal molécula responsable del incremento de la adhesión leucocitaria al

endotelio. Todos ellos actuarían sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos, facilitando su migración a través del endotelio y su penetración en el SNC, donde atacarían a las células nerviosas y destruirían específicamente su capa de mielina (Figura 1).

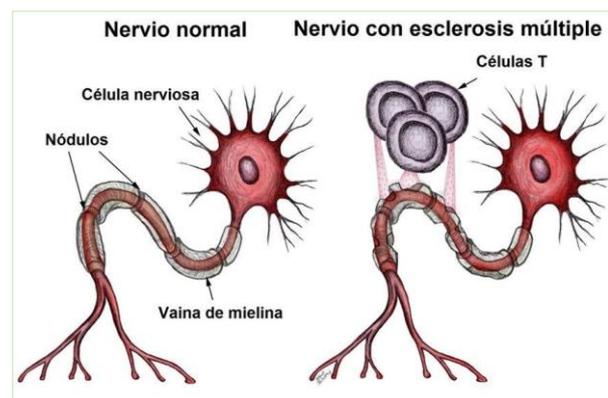


Figura 1. Representación esquemática del principal evento fisiopatológico de la esclerosis múltiple, la desmielinización. En el SNC las vainas de mielina son formadas por los oligodendrocitos, cada uno de los cuales puede envolver varios axones de distintas neuronas. En el SN periférico, la mielina se forma por las células de Schwann, que envuelven a un único axón.

Se ha descrito que la **destrucción de la mielina** se puede deber a tres mecanismos complementarios:

- > Liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) por los linfocitos Th₁.
- > Liberación de TNF α y de radicales libres de oxígeno, óxido nítrico y proteasas por parte de macrófagos activados.
- > Activación de la cascada del complemento mediado por anticuerpos.

En resumen, el desarrollo de la EM se atribuye, como en otras patologías autoinmunes, a la exposición a **factores de riesgo** ambientales de individuos genéticamente predispuestos. Entre los factores de riesgo **genéticos** se han identificado el haplotipo HLADRB1 y algunos determinantes antigénicos HLA² de clase II –HLA-Dw2 y HLA-DR2 (particularmente con los haplotipos DRw15, DQw6 y Dw2)–, junto a otros genes que codifican para receptores de la célula T. Entre los factores de riesgo **ambientales** se han descrito la infección previa por algunos virus, el tabaco, las toxinas ambientales y los niveles bajos de vitamina D; las hormonas sexuales afectan también a la sintomatología y evolución de la EM, observándose un efecto protector de los estrógenos y los progestágenos (mejora en el embarazo) y con niveles altos de testosterona.

Una de las causas propuestas –con mayor aceptación entre la comunidad científica– es la **infección por un virus latente** (posiblemente herpesvirus, como el virus de Epstein-Barr, o retrovirus humanos, como el virus linfotrópico de células T humanas o HTLV-1, causante de la *paraparesia espástica tropical*), en la cual la activación vírica y su expresión desencadenan una respuesta inmunitaria secundaria. Algunos autores consideran, no obstante, que es más probable que infecciones comunes a una determinada edad (tales como las producidas por virus del sarampión u otros similares), desencadenen en personas susceptibles mecanismos de mimetismo molecular por los que presentarían una sensibilización cruzada contra la mielina. Se ha sugerido que el posible papel de las

infecciones virales en el desarrollo de la EM está relacionado con la inflamación y la producción de interferón gamma (γ), que suele acompañar a la mayoría de las infecciones virales; en este sentido, se ha demostrado que el interferón γ empeora el curso clínico de la EM. Por otro lado, la incidencia familiar y la asociación con ciertos alotipos HLA justifican la relativa susceptibilidad genética observada.

Se ha descrito también que las personas que se trasladan de lugar después de la edad de 15 años mantienen el riesgo de padecer EM propio de la zona de origen, lo que sugiere que un **factor ambiental** podría tener un papel de peso en la causa de la patología. Es posible que, en la edad de la pubertad o inmediatamente después de ella, los pacientes contraigan una infección viral con un periodo largo de latencia; o, a la inversa, las personas en algunas zonas pueden estar en contacto con un agente protector desconocido durante la época anterior a la pubertad. En cualquier caso, aún no se ha identificado este potencial factor ambiental.

Algunos estudios han demostrado que el **tabaquismo** incrementa de forma significativa –en torno a un 50%– el riesgo de padecer EM, como factor de riesgo independiente, aunque el papel del tabaco como factor de progresión de la enfermedad es más controvertido. Los mecanismos por los que el tabaquismo modifica el riesgo y posiblemente la progresión de la enfermedad no han sido esclarecidos, aunque el efecto colinérgico de la nicotina –específicamente sobre los receptores nicotínicos– podría estar implicado (Arruti *et al.*, 2015).

En líneas generales, la EM es una **enfermedad** básicamente **desmielinizante**, que conduce a la **muerte neuronal** desde las etapas iniciales de la enfermedad. Probablemente, esta pérdida neuronal es lo que contribuye decisivamente a la creciente discapacidad física a la que se enfrentan los pacientes con EM. Como se ha sugerido, la enfermedad se caracteriza por la presencia de placas de desmielinización con destrucción de la oligodendroglía e inflamación perivenular diseminadas en el SNC, especialmente en la

² Los **antígenos leucocitarios humanos** o **HLA** (*Human leukocyte antigen*) son moléculas presentes en la superficie de casi todas las células de los tejidos de un individuo, incluyendo los leucocitos. En humanos, el HLA es el **complejo mayor de histocompatibilidad**.

sustancia blanca, con cierta especificidad por las columnas laterales y posteriores de la médula espinal, los nervios ópticos y las áreas periventriculares. También se encuentran afectadas las vías del mesencéfalo, la protuberancia y el cerebelo, al igual que la sustancia gris cerebral y medular.

La principal consecuencia de la destrucción de las vainas mielínicas es la **alteración de la conducción de los impulsos nerviosos** transmitidos por las fibras desmielinizadas: la velocidad de transmisión se hace más lenta y los estímulos no se transmiten correctamente o incluso no lo hacen en modo alguno. El grado de anormalidad de la conducción –de lo cual dependerá la sintomatología de la enfermedad– puede variar dependiendo de circunstancias como la temperatura corporal, el ejercicio o la composición iónica del espacio extracelular; en particular, la temperatura tiene consecuencias clínicas importantes, ya que la mayoría de los pacientes experimentan un empeoramiento de sus síntomas al aumentar la temperatura corporal.

El término *esclerosis* se debe a la sustitución de la mielina normal por una proliferación de astrocitos. El estudio histopatológico de las placas de desmielinización revela lesiones formadas por un infiltrado celular que rodea a los

pequeños vasos venosos (*perivenular*) y está formado por linfocitos T CD8+, CD4+, células fagocitarias, linfocitos B y células plasmáticas, generalmente acompañado de edema. A medida que las vainas de mielina van degenerando, se hace más apreciable la proliferación de células fagocitarias (macrófagos/microglía) y de astrocitos. Los cuerpos neuronales y los axones no suelen estar afectados, sobre todo en las lesiones recientes, pero posteriormente puede haber también destrucción axonal, principalmente en las vías largas, y gliosis fibrosa (cicatriz glial) que produce esclerosis de los haces de fibras, lo que justifica la irreversibilidad observada de algunos síntomas.

En base a ello, en la etiopatogenia de la EM se consideran **2 fases**: en primer lugar, un proceso inflamatorio autoinmune que caracteriza los años iniciales y se manifiesta por brotes, y en el que se constatan por resonancia magnética nuclear (RMN) lesiones desmielinizantes que afectan tanto a la sustancia blanca como a la gris; y, en segundo lugar, un proceso degenerativo, consecuencia del daño neuronal irreversible, que, si bien existe desde las primeras etapas, constituirá el sustrato de la fase progresiva tardía (Martin *et al.*, 2016).

ASPECTOS CLÍNICOS

El **curso** de la esclerosis múltiple es **variable**, caracterizándose mayoritariamente por la presencia de periodos de remisión y recaídas, con alguna discapacidad acumulativa. Aunque dicha discapacidad física puede aparecer desde el inicio de la enfermedad, lo más frecuente es que comience a manifestarse tras varios años de evolución. Así pues, la EM se considera una enfermedad con un carácter lentamente progresivo, con remisiones y exacerbaciones recurrentes.

Las **manifestaciones clínicas** son muy **variadas** (Figura 2), dependiendo de los nervios afectados y del grado de anormalidad de la conducción nerviosa: pueden observarse alteraciones musculares y de la coordinación, sensoriales, alteraciones neurológicas, trastornos visuales o disfunciones sexuales.

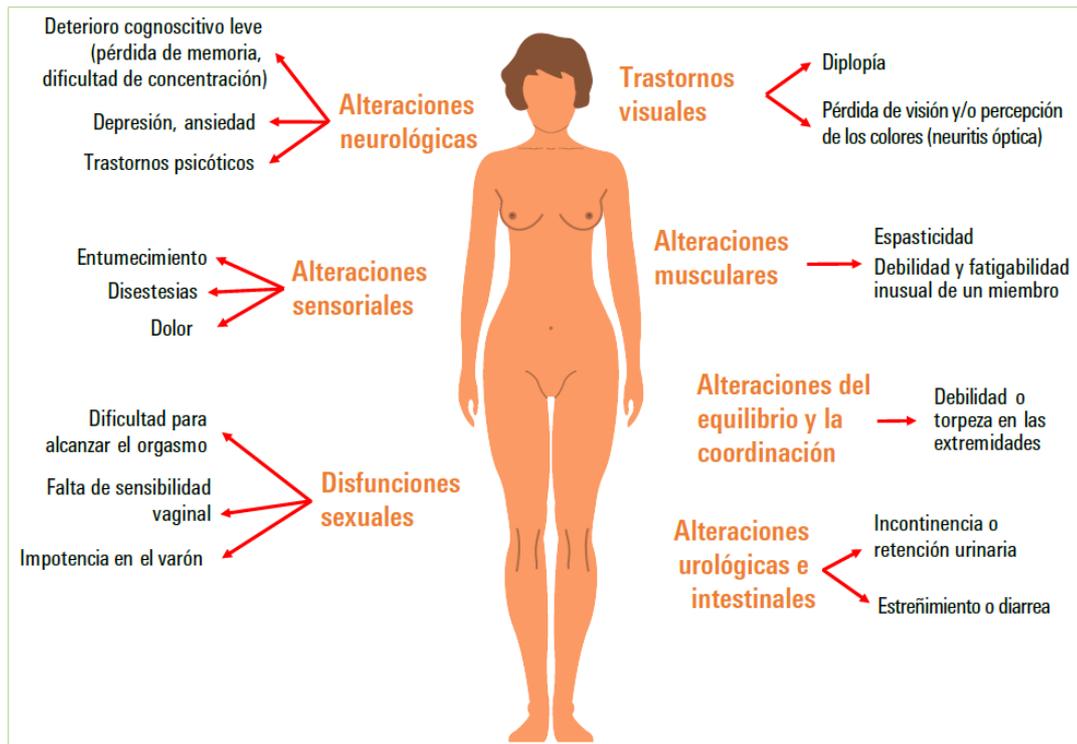


Figura 2. Manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple.

Entre los **trastornos musculares**, que son mayoritarios, se describen la debilidad muscular (miastenia), sobre todo en las extremidades, que puede intensificarse con el calor, la fiebre o el esfuerzo. Esta debilidad se traduce también en fatiga, la cual se une y agrava aquella causada por problemas de movilidad y que, si afecta a la respiración, puede suponer una discapacidad importante. Los músculos también pueden estar tensos o rígidos (espasticidad). Si afecta a nervios craneales, puede provocar parálisis facial.

La afectación del cerebelo puede ocasionar **trastornos en el habla**, temblor y **dificultad de coordinación** que, junto con los trastornos del equilibrio y la debilidad muscular, la espasticidad (aumento involuntario del tono muscular que conduce a rigidez y espasmos), la fatiga y las alteraciones sensoriales, contribuyen a uno de los síntomas más característicos de la EM: los **trastornos de la marcha**. Éstos son muy frecuentes –aparecen en casi el 50% de los pacientes incluso en fases tempranas– y limitan en gran medida la actividad diaria de los pacientes. Si los síntomas de la EM son lo suficientemente intensos, pueden dificultar el caminar o incluso el ponerse de pie, produciendo, en los

peores casos, una parálisis parcial (hemiplejía, por lesiones cerebrales hemisféricas) o total. La combinación de espasticidad y ataxia cerebelosa puede llegar a ser totalmente incapacitante.

Las **alteraciones sensoriales** también son muy frecuentes; en la mayoría de personas con EM suelen iniciarse distalmente (picor, hormigueo o entumecimiento en la punta de los dedos –*parestesias*) e ir acompañadas de dolor (*disestesias*), llegando en ciertos casos a la pérdida completa de la sensibilidad táctil. La afectación de algunos nervios craneales puede dar lugar a cefaleas (neuralgia del trigémino) o alteraciones del sentido del gusto y la propiocepción.

Por otra parte, el síntoma inicial de la enfermedad consiste, a menudo, en visión borrosa o doble, distorsión de la percepción de los colores (rojo-verde) o incluso ceguera en un ojo. Los **trastornos visuales**, sobre todo motivados por la neuritis óptica (inflamación del nervio óptico) tienden a desaparecer en etapas posteriores, si bien más de la mitad de los pacientes con EM tendrá un ataque de neuritis óptica en algún momento de su vida. Dicha *neuritis óptica*, que representa el primer síntoma de la enfermedad en un 15% de los casos, provoca dolor

ocular –que empeora con el movimiento del globo–, pérdida de visión y/o la parálisis de los músculos oculares, que puede causar diplopía (NINDS, 2012).

Además, hasta en dos tercios de los casos pueden observarse **trastornos de la función vesical** (incontinencia en los primeros estadios que puede derivar en retención urinaria) y la **función intestinal** (estreñimiento, diarrea). A medida que progresa la enfermedad, la disfunción sexual puede convertirse en un problema, pues pueden aparecer problemas de erección y lubricación, disminución de la excitación y pérdida de sensibilidad.

Aproximadamente, la mitad de todas las personas con EM experimentan un **deterioro cognitivo**, manifestado como dificultad para concentrarse o para mantener la atención, pérdida de memoria y dificultad para el enjuiciamiento (alteraciones neuropsicológicas por un procesamiento enlentecido de la información). Se trata de síntomas generalmente leves y, con frecuencia, pasan desapercibidos; sin embargo, estos déficits cognitivos tienden a hacerse más evidentes cuando la información que se ha de elaborar se hace más compleja. La fatiga también puede también exacerbar las dificultades de procesamiento de la información.

El amplio abanico de síntomas descritos puede alterar el estado emocional de la persona. La **depresión**, no relacionada con los problemas cognitivos, es común en pacientes con EM. Se estima que un 10% de los pacientes sufren **trastornos psicóticos** graves, tales como depresión maníaca y paranoia, y un 5% pueden experimentar episodios de euforia o desesperación no relacionados con el estado emocional actual del paciente (*síndrome de risa/llanto*).

Grosso modo, la EM se asocia en la mayoría de casos a un primer episodio con síntomas neurológicos indicativos de desmielinización (*síndrome desmielinizante aislado*), que persiste durante al menos 24 horas pero que no implica un diagnóstico de EM. A partir de ahí, puede desarrollarse o no la EM.

Dependiendo de su comportamiento clínico, la EM se clasifica tradicionalmente en **4 subtipos o formas clínicas**:

- > **Remitente-recurrente (EMRR)**. Es el tipo más frecuente, afectando a más del 80% (85-90%) de las personas con EM; se caracteriza por recaídas y remisiones, que pueden ser parciales o completas. Suele tener un inicio brusco, con la máxima expresión de los síntomas en unas horas o pocos días, disminuyendo de intensidad hasta remitir prácticamente de forma completa durante un largo periodo antes de un nuevo brote. No obstante, en las fases iniciales puede no haber síntomas, a veces incluso durante varios años, a pesar de lo cual se van produciendo lesiones inflamatorias en el SNC. Los brotes son imprevisibles y pueden aparecer síntomas en cualquier momento –nuevos o ya conocidos– que pueden durar desde algunos días a varias semanas, desapareciendo posteriormente; entre las recidivas no parece haber progresión de la enfermedad.
- > **Secundaria progresiva (EMSP)**. Comienza de la misma forma que la EM remitente-recurrente, pero en algún momento se produce un deterioro continuo, sin relación con los ataques agudos ocasionales; o sea, el grado de discapacidad persiste o incluso empeora entre brotes (las remisiones son poco importantes). Puede aparecer después de una fase recurrente-remitente y, de hecho, entre un 30% y un 50% de los pacientes que sufren inicialmente la forma recurrente-remitente desarrolla la forma secundaria progresiva al cabo de unos 15 años, habitualmente entre los 35 y los 45 años de edad, por lo que podría considerarse como la fase tardía de la EMRR.
- > **Primaria progresiva (EMPP)**. Afecta al 10-15% de todos los pacientes. Se caracteriza por la ausencia de brotes o recaídas definidas, tiene un comienzo lento y un deterioro progresivo de los síntomas sin un periodo intermedio de remisión. Solo hay fases de estabilidad ocasionales y mejorías pasajeras poco importantes.
- > **Progresiva recidivante (EMPR)**. Es la forma más atípica (en torno al 5% de los casos), con progresión desde el comienzo, aunque a diferencia de la forma progresiva primaria (EMPP), hay brotes agudos claros, con o sin recuperación completa. Los períodos entre

brotos se caracterizan por una progresión continua.

Existe controversia sobre la existencia real de una quinta forma de EM, la **benigna** (EMB), que se caracterizaría por tener tan solo una recidiva inicial y, posiblemente, solo un brote adicional y una recuperación completa entre estos episodios, pudiendo transcurrir hasta 20 años hasta que se produzca una segunda recidiva, por lo que el proceso únicamente progresa de forma limitada. Algunos autores consideran la forma benigna como un cuadro de EMRR sintomáticamente muy leve y con discapacidad mínima. No obstante, la mayoría de estos pacientes acaba progresando y experimenta deterioro cognitivo. Se estima que constituyen aproximadamente el 15% de todos los casos diagnosticados de EM (Fernández del Pozo et al., 2018).

En cualquier caso, la distinción del subtipo clínico de EM es importante, pues no todos los pacientes responden igual a los tratamientos disponibles y la mayoría de ellos carecen de efecto sobre la forma progresiva primaria, como se verá más adelante.

Por otra parte, no existe una prueba única que permita establecer el **diagnóstico** de esclerosis múltiple, que además presenta manifestaciones inespecíficas que podrían dificultarlo o sugerir otra patología neurológica de manifestaciones similares.

Para el diagnóstico se suele recurrir primordialmente a una **historia clínica** completa, **examen físico** y **examen neurológico** detallados. Se admite la confirmación diagnóstica de EM cuando se cumple la existencia de criterios de diseminación temporal (≥ 2 episodios de déficit neurológicos separados entre sí por al menos 1 mes sin nuevos síntomas) y diseminación espacial (síntomas y signos que indican al menos 2 lesiones independientes en el SNC) y cuando no existe un diagnóstico alternativo. En la actualidad se usan los *critérios de Poser* que aúnan la información clínica con los datos aportados por las diversas exploraciones complementarias.

No existen, pues, **pruebas diagnósticas** específicas, pero ante la sospecha de EM pueden ser de utilidad –para alcanzar un diagnóstico certero– las siguientes:

- > **Resonancia magnética nuclear (RMN)**: es el método ideal y más ampliamente empleado para el estudio paraclínico de estos pacientes. La adquisición de imágenes por RMN (**Figura 3**) de cabeza y columna es fundamental a fin identificar las lesiones desmielinizantes específicas en cerebro y médula espinal y ha aumentado significativamente el conocimiento de los procesos patofisiológicos que subyacen en la EM. Es la técnica diagnóstica sobre la cual hay una mayor evidencia de eficacia y suele conllevar una repetición posterior con administración de contrastes especiales (gadolinio); en regiones con inflamación o lesiones activas suele existir una ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE), de forma que el contraste podrá acceder “fijándose” en la zona afectada (Aliaga *et al.*, 2014). Con el uso de gadolinio se ha demostrado que la ruptura de la BHE en las áreas focales de inflamación activa puede preceder a la aparición de nuevas lesiones cerebrales u otras anomalías en la RMN; una placa de desmielinización (cuya localización más frecuente es en la sustancia blanca periventricular) se muestra como hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 y densidad protónica.

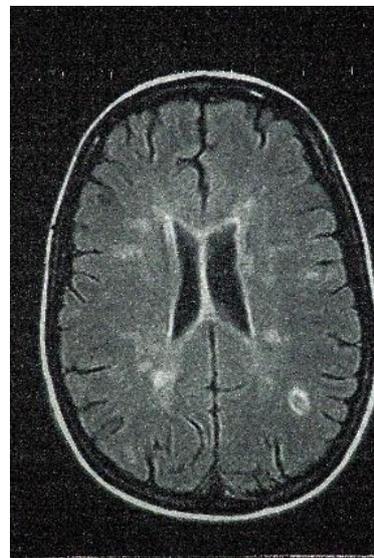


Figura 3. Ejemplo de imagen típica tomada por RMN del cerebro de un paciente con esclerosis múltiple.

- > **Neurofisiología**: se estudian los potenciales evocados (visuales, auditivos de tronco y los somatosensoriales) mediante la colocación de electrodos sobre la piel y la emisión de señales eléctricas, para medir cuán rápida y precisamente responde el sistema nervioso a la estimulación. Permite detectar lesiones

asintomáticas no descubiertas en la exploración física.

- > **Líquido cefalorraquídeo:** obtenida la muestra mediante punción lumbar, puede detectarse pleocitosis mononuclear en un 25% de los casos (>20 células/ml). El diagnóstico será puesto en duda cuando haya >75 células/ml o polimorfonucleares. En más del 95% de los pacientes se detectan bandas oligoclonales, signo de síntesis intratecal de IgG.

En cuanto a la progresión de la EM, hay aspectos de la clínica de los pacientes que permiten

tener sospecha del inicio de la misma, pero por definición esa sospecha requiere su confirmación tras un periodo variable de entre 3 y 6 meses con progresión, independientemente de si hay o no brotes. La severidad de la EM se valora generalmente con el uso de **escalas de evaluación funcional** que miden el grado de deterioro o discapacidad. Existen numerosas escalas de valoración, siendo la más completa la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (*Expanded Disability Status Scale, EDSS*)³ o *escala de Kurtzke*, la herramienta de valoración de uso más extenso en investigación clínica.

PRONÓSTICO

El **pronóstico** depende fundamentalmente del **número de ataques**, siendo un signo de mal pronóstico la existencia de una elevada frecuencia de recaídas durante los primeros años de la enfermedad (la frecuencia media de ataques en los primeros años suele ser de 1 anual). De igual modo, el **tipo de ataques** es relevante para el pronóstico, ya que los síntomas primarios de tipo motriz, ataxia o problemas bulbares se asocian con peores pronósticos, mientras que si son de tipo visual, el pronóstico es más favorable.

Se acepta, en líneas generales, que a los 5 años de la aparición de los primeros síntomas algo más del 50% de los pacientes tiene algún tipo de afectación leve, en otro 40% hay afectación moderada y en menos de un 10% es grave, pero hasta más del 70% de los pacientes están en condiciones de trabajar habitualmente. No obstante, a los 15 años solo el 25-30% de los pacientes continúa con una afectación leve y un 50% requieren ayuda para caminar. Aunque las remisiones asintomáticas pueden perdurar

hasta más de 10 años, algunos pacientes tienen crisis frecuentes y rápidamente llegan a la incapacidad. Así, a los 20 años, solo un 35% continúa en condiciones de trabajar y un 20% ha muerto como consecuencia de las complicaciones.

Más del 60% de los pacientes con EM evidencia un deterioro de la movilidad, que aparece en todos los subtipos de EM, incluso en etapas tempranas; así, se ha descrito que en España un 42% de los pacientes con una antigüedad de diagnóstico de ≤5 años reportan dificultades en la marcha y un 53% pérdida de equilibrio. De hecho, la mayoría de los pacientes con valores ≥4 puntos en la escala EDSS tienen problemas para caminar y dos de cada tres consideran que su vida familiar se ve significativamente afectada por sus problemas de movilidad.

Se estima que la EM produce globalmente una **reducción media de unos 9 años sobre la duración de la vida en los varones y hasta de 14 en las mujeres**. La esperanza de vida es de unos 25

³ La **Escala Expandida del Estado de Discapacidad** (*Expanded Disability Status Scale*) evalúa la discapacidad en base a 8 **escalas funcionales** (EF): piramidal, cerebelo, tronco del encéfalo, sensibilidad, vejiga, intestino, visión y funciones mentales. La puntuación global puede oscilar de 0 (examen neurológico normal, con valoración 0 en todas las escalas funcionales) a 10 (muerte relacionada directamente con la EM). A modo de ejemplo, una puntuación de **2 puntos** supone una mínima incapacidad, con un EF grado 2 y el resto de grado 0 o 1; una puntuación de **4 puntos** corresponde a un paciente

ambulante sin asistencia, autosuficiente y capacitado durante 12 h/día—incluso a caminar sin ayuda/descanso 500 metros— a pesar de una incapacidad grave en 1 EF (grado 4) y otros EF con grado 0 o 1; con una **puntuación de 8** el paciente está relegado a una cama o silla, pero es capaz de permanecer fuera de ella gran parte del día y de realizar muchas de las funciones de su cuidado personal, conservando el uso efectivo de los brazos.

años desde el comienzo de la enfermedad, aunque con notables variaciones interindividuales. En este sentido, la supervivencia depende sobre todo del grado de discapacidad en el paciente: solo el 7% de los enfermos que caminan

han fallecido a los 10 años, mientras que esa proporción asciende hasta el 49% para los que apenas se mantienen en pie y al 84% para los encamados de forma permanente.

TRATAMIENTO

El conocimiento sobre las enfermedades autoinmunes, la inmunología y las técnicas de biología molecular ha aumentado de forma muy notable en los últimos años, permitiendo la reciente introducción de nuevos medicamentos con acción más específica sobre el sistema inmune: se ha conseguido ralentizar en algunos casos la evolución de la enfermedad y no solo paliar su sintomatología.

En el caso concreto de la esclerosis múltiple, en las últimas 2-3 décadas se han introducido grandes avances en terapéutica con la aparición de nuevos fármacos que representan un éxito en el campo de las enfermedades neurológicas y una esperanza para muchos pacientes que sufren cuadros dolorosos e incapacitantes. En los últimos 20 años, la EMA ha aprobado 13 medicamentos en la UE para el tratamiento del curso de la enfermedad, a los que se suma en algunos países como España la azatioprina. Todos ellos han mejorado variables clínicas, disminuyendo la frecuencia de brotes y, en menor medida, la discapacidad acumulada, con efectos favorables también sobre las imágenes por RMN.

Desde el punto de vista terapéutico, en la actualidad tiende a hablarse de formas de EM que cursan con o sin actividad, entendiendo la presencia de actividad como episodios agudos de disfunción neurológica y/o aparición de nuevas lesiones o captación de contraste y/o progresión. La presencia de actividad es uno de los requisitos de la terapia actual: se puede aceptar como enfermedad activa aquella en que se producen brotes o nuevas lesiones en una RMN en el último año.

Habida cuenta de la **ausencia de opciones curativas**, el tratamiento de la EM tiene como **objetivos**: a) reducir la gravedad y la frecuencia de

las recaídas para contrarrestar sus efectos clínicos, b) limitar la discapacidad persistente y su progresión, c) aliviar los síntomas, y d) promover la reparación tisular. El ideal del tratamiento sería la consecución de un control completo clínico (ausencia de brotes y de progresión) y también de neuroimagen (estabilización de las lesiones en RMN). Para ello, debe contemplar tanto **farmacoterapia** como **tratamiento rehabilitador** físico y neuropsicológico. Este último mejora la capacidad motora y la calidad de vida y, supervisado por el neurólogo, se individualizará según las características de los pacientes: podrá incluir fisioterapia, atención psicológica, terapia ocupacional y logopedia.

Se ha tratado también de relacionar la dieta con las causas e incluso con el tratamiento de la EM, promovándose diversos tipos de dieta como las más apropiadas para estos pacientes: baja en grasas saturadas, aumento de ácidos grasos poliinsaturados, suplementos vitamínicos, alimentos sin gluten, etc. Sin embargo, los estudios clínicos disponibles no han podido confirmar el posible beneficio de ninguna de tales dietas.

Por otro lado, la **farmacoterapia** se aborda desde 3 perspectivas: i) tratamiento de fase aguda (corticoides), que reduzca la gravedad del brote y su repercusión posterior; ii) tratamiento modificador de la enfermedad, para el que se dispone de cada vez más fármacos, que actúan a diferentes niveles; y iii) tratamiento sintomático, para aliviar la sintomatología y mejorar así la calidad de vida del paciente.

Existe cierto consenso en torno a la idea de que el tratamiento de la EM debe ser lo más **precoz** posible, a fin de evitar la aparición de lesiones irreversibles del SNC y prevenir la progresión

de la discapacidad; numerosos ensayos clínicos han revelado la superioridad del inicio temprano de un tratamiento (mejor respuesta y evolución) en cuanto se identifica un caso de EM activa frente a la demora en su inicio. Además, se recomienda el **mantenimiento terapéutico** crónico, pues se ha demostrado el retorno de la actividad inflamatoria si se suspende el tratamiento, lo cual también sugiere que la **adherencia terapéutica** estricta es uno de los aspectos más importantes para alcanzar el mayor beneficio clínico.

ABORDAJE DE LOS ATAQUES AGUDOS

Las recidivas o los episodios iniciales de EM tienen un marcado carácter inflamatorio e inmunológico, por lo cual el tratamiento de elección son los **glucocorticosteroides**, capaces de reducir la intensidad y la duración de la recaída, probablemente reduciendo el edema, pero no afectan a la progresión de la discapacidad. El régimen preferente consiste en el empleo de **metilprednisolona** por vía intravenosa (Solumoderin®, Urbason®, EFG) en dosis elevadas (hasta 1 g/día durante 3-5 días con reducción progresiva de la dosis durante 1 mes) aunque, si se opta por la vía oral, la pauta recomendada es una dosis inicial de 60 mg/día de **prednisolona** (Estilsona®) durante una semana, reduciéndola posteriormente a lo largo de 3 semanas.

No obstante, en la forma remitente-recurrente la eficacia de los corticosteroides tiende a dis-

A la hora de valorar la eficacia y seguridad de un determinado tratamiento se recomienda hacer un **seguimiento clínico** con la realización de un control de RMN entre 6 meses y 1 año después del inicio del tratamiento, en función del fármaco empleado. La realización periódica de RMN posteriormente se individualizará según características del paciente, si bien algunos autores recomiendan una prueba anual de RMN, así como de 2 visitas anuales al clínico en pacientes en tratamiento crónico (Rosa *et al.*, 2019).

minuir con el tiempo. Por otro lado, en los cuadros agudos graves resistentes a corticosteroides, la **plasmaféresis**⁴ en días alternos produce excelentes resultados en más del 40% de los pacientes afectados. De igual modo, se recurre a esta técnica cuando el ataque provoca déficits neurológicos graves, casos en que la respuesta a los esteroides por vía intravenosa puede ser insuficiente. En un estudio retrospectivo de 41 pacientes que no respondieron a corticosteroides vía i.v., la plasmaféresis se asoció con una mejoría clínica en el 63% de estos pacientes a los 6 meses; su rápida aplicación y la mejoría clínica tras la finalización del proceso fueron predictores de esta respuesta. Además, el 48% de pacientes que no respondieron en primera instancia, sí lo hicieron durante el seguimiento (Llufriu *et al.*, 2009).

TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD

El *tratamiento de fondo* es una pieza angular de la terapéutica de la esclerosis múltiple, ya que busca reducir la frecuencia e intensidad de los ataques agudos y frenar la progresión de la discapacidad acumulada y el deterioro neurológico. Para ello se recurre a tratamientos **in-**

munomoduladores o **inmunosupresores**, capaces de actuar sobre el mecanismo autoinmune de la enfermedad.

El fallo terapéutico no es infrecuente y hará necesario el cambio de un medicamento –del cual no se obtiene la respuesta esperada tras un

⁴ La *plasmaféresis* o cambio de plasma es un procedimiento por el que se extrae completamente la sangre del cuerpo, la cual es procesada separando las células (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) del

plasma, que son reintroducidas en el paciente, mientras que el plasma es tratado para eliminar los anticuerpos relacionados con eventos agudos de desmielinización.

periodo suficiente- por otro nuevo. En tal caso, el cambio de medicación puede darse entre medicamentos incluidos en el mismo grupo pero con mecanismos de acción diferentes o bien recurriendo de forma secuencial a fármacos de

mayor potencia antiinflamatoria pero con peor perfil toxicológico, en cuyo caso se habla de *escalado terapéutico*.

TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

Los fármacos inmunomoduladores empleados en mayor medida en el tratamiento de las formas recurrentes de EM son el interferón beta y el acetato de glatirámico. Los tratamientos inmunomoduladores se emplean únicamente en las formas recidivante-remitente y en la secundariamente progresiva, pero no en la progresiva primaria. En las formas progresivas secundarias, siempre que haya brotes, pueden usarse interferón beta 1b y 1a (los dos únicos fármacos aprobados con esa indicación) ya que han demostrado disminuir la tasa de recaídas; también en este grupo cabría la mitoxantrona, si bien su peligrosidad -riesgo de cardiotoxicidad y de desarrollo de leucemia aguda- limita sensiblemente su uso y ha provocado su caída en desuso (Bustamante *et al*, 2015). En la forma más común (EMRR), este tratamiento busca reducir la frecuencia e intensidad de los ataques y prevenir la acumulación de discapacidad asociada con la transición a la forma secundariamente progresiva.

INTERFERÓN BETA

El interferón (IFN) beta ha demostrado un efecto beneficioso en cuanto a reducción del número y de la gravedad de las recaídas, así como una importante mejoría de las lesiones. Entre las dos formas disponibles de IFN beta, 1a y 1b, esta última es la más experimentada.

El **IFN beta 1b** (Betaferon®, Extavia®) consiste en una variación molecular del IFN beta humano -difiere en un aminoácido y no está glucosilado- y está indicado en pacientes ambulatorios con formas remitentes-recurrentes de EM, capaces de andar, para reducir la frecuencia y la gravedad de las recaídas. En estos pacientes la administración de dosis subcutáneas de 8 millones de unidades internacionales

(MU) cada 2 días reduce en aproximadamente un 34% la tasa de recaídas, aunque no parece reducir de forma significativa la acumulación de discapacidad a los 3 años. En pacientes con EM secundariamente progresiva, tampoco se aprecia una reducción de la progresión de la discapacidad tras 3 años, aunque en periodos más largos se ha registrado una reducción del 9% en el riesgo de recaída (Mantia *et al*, 2013).

También está indicado para ralentizar la progresión de la enfermedad y reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas, en pacientes con y sin exacerbaciones y en todos los niveles de incapacidad investigados (no se ha estudiado a los pacientes leves ni a aquellos que no podían andar). El tratamiento durante 2 años en estos casos ha demostrado un significativo incremento del tiempo hasta la progresión de la enfermedad, así como otros importantes beneficios, tales como el retardar la necesidad de utilizar silla de ruedas, reducir el consumo de corticosteroides y el número de hospitalizaciones.

El **interferón beta 1a** (Avonex®, Rebif®) es estructuralmente idéntico a la citocina humana, tanto en la secuencia de aminoácidos como en los restos glucídicos. Está indicado en el tratamiento de pacientes ambulatorios con formas remitentes-recurrentes de EM, capaces de andar, en los que mostro una reducción significativa de la frecuencia (30%) y de la gravedad de las recidivas clínicas, así como del número de hospitalizaciones causadas por la enfermedad; prolonga una media de 5 meses el tiempo transcurrido hasta la primera recaída y prolonga de forma significativa el intervalo sin enfermedad si bien el efecto sobre la progresión de la enfermedad no es demasiado relevante. El **peginterferón beta 1a** (Plegridy®), de posterior desarrollo (comercializado en España en 2015), tiene la misma indicación y presenta

una semivida más prolongada que el IFN no pegilado.

El perfil toxicológico de los interferones beta 1 se caracteriza principalmente por la incidencia muy frecuente de **síntomas de tipo gripal** (dolores musculares, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, cefalea y náuseas), aunque su incidencia y gravedad es susceptible de reducirse mediante la adecuada individualización de la posología; estos síntomas tienden a ser más acusados al principio del tratamiento y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Asimismo, pueden aparecer síntomas neurológicos transitorios tras la administración, que recuerden a las exacerbaciones de la propia EM, o bien episodios transitorios de hipertonía y/o debilidad muscular intensa que limitan los movimientos voluntarios.

En algunos casos, ciertos pacientes pueden experimentar una disminución en la eficacia de los medicamentos con interferón, después de 18 a 24 meses de tratamiento, debido al desarrollo de anticuerpos que neutralizan parcialmente la eficacia de estos fármacos con potencial empeoramiento de síntomas, ante lo cual se puede proceder al cambio de medicación.

GLATIRÁMERO

El **acetato de glatirámero** (Copaxone®, Glatiramero Mylan) es una mezcla de péptidos sintéticos formados por copolímeros de ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina, parcialmente acetilados. No se conoce con seguridad su mecanismo de acción, aunque se ha sugerido que podría actuar como un péptido que mimetiza a la proteína base de la mielina, provocando un efecto inductor de los linfocitos T supresores, deficitarios en la EM, e inhibiendo el efecto de los antígenos anti-mielina del SNC (al inhibir el efecto de los linfocitos T autoreactivos). El acetato de glatirámero actúa sobre las células dendríticas, que tienen una intensa capacidad presentadora de antígenos, orquestando las respuestas Th₁ y Th₂.

Es capaz de reducir en un 30% el número de recaídas y la discapacidad resultante en los pacientes con EMRR. Sin embargo, no hay evidencia de que este tratamiento tenga efectos beneficiosos sobre la duración o gravedad de la

recaída ni sobre los pacientes afectados con formas progresivas de la enfermedad. En términos comparativos, el glatirámero presenta una eficacia clínica a 2 años similar a la de los interferones beta, si bien a los 3 años los datos disponibles sugieren que la tasa de recaídas es algo menor; además, el glatirámero parece reducir en mayor medida el volumen de las lesiones neurológicas (La Mantia *et al.*, 2014).

Las reacciones en el lugar de inyección son las manifestaciones más comunes de toxicidad del glatirámero, pudiendo llegar a ser muy frecuentes (70% vs. 37% con placebo): eritema, dolor, tumefacción, prurito, edema, inflamación e hipersensibilidad. Asimismo, se ha descrito frecuentemente (31% vs. 13%) una reacción inmediata a los pocos minutos de la inyección, caracterizada por uno o más de los siguientes síntomas: vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia.

FINGOLIMOD

El **fingolimod** (Gilenya®) (Figura 4), autorizado en España en 2011, fue el **primer fármaco** indicado en EM **de administración oral** (una única diaria), pues los anteriores son de administración parenteral, por vía subcutánea o intramuscular. Actúa, previa transformación en el fosfato correspondiente, como un modulador del receptor 1 de la esfingosina-1-fosfato (S1P), localizado en la superficie de los linfocitos y al que se une con alta afinidad, actuando como un antagonista funcional al inducir su desacoplamiento o internalización. Este proceso hace a los linfocitos insensibles al S1P, bloqueando así la señal bioquímica que induce la salida de los linfocitos desde los órganos linfoides y, en consecuencia, provoca una redistribución linfocitaria. Como consecuencia de ésta, se reduce la infiltración de los linfocitos al SNC y, con ello, el riesgo de provocar inflamación y lesiones en el tejido nervioso en los pacientes con EM.

Un meta-análisis (Roskell *et al.*, 2012) demostró que el fingolimod reduce significativamente la frecuencia de las recaídas en pacientes con la forma recidivante-remitente (EMRR) en comparación con glatirámero, interferón beta 1a y 1b, y placebo. En este sentido, las tasas anualizadas de recaídas fueron, en relación al fingolimod, un 43% mayores con glatirámero (20

mg), un 51% mayores con interferón beta-1b (250 µg), un 55% con interferón beta 1a (44 mcg), un 67% con interferón beta 1a (22 mcg), un 93% con interferón beta 1a (30 mcg) y un 132% con placebo.

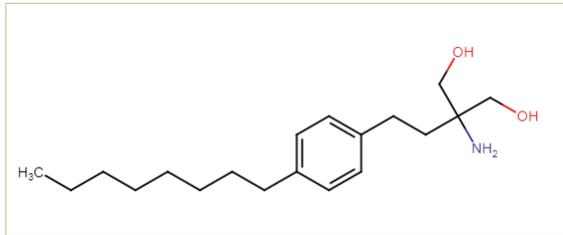


Figura 4. Figura química de fingolimod.

Una más reciente revisión de la Cochrane (La Mantia *et al*, 2016) concluía que fingolimod es más eficaz que placebo en pacientes con EMRR para reducir la actividad de la enfermedad inflamatoria (con una probabilidad un 44% superior de presentar ausencia de recaídas a los 24 meses), si bien supone solo una diferencia pequeña o nula en la prevención del deterioro de discapacidad. El perfil beneficio-riesgo de fingolimod en comparación con el interferón beta-1a intramuscular parece favorable (con una ligera ventaja a favor de fingolimod, que parece incrementar en un 18% la proporción de pacientes libres de remisión y reducir la tasa de recaída en un 52%), si bien la evidencia fue incierta debido a un bajo número de ensayos clínicos aleatorizados comparativos, con una corta duración de seguimiento.

Se han reportado tasas de persistencia al año de tratamiento con el fármaco de más del 80%, pero el riesgo de interrupción/retirada por problemas de seguridad requiere un control cuidadoso de los pacientes a lo largo del tiempo. Fingolimod presenta un perfil complejo de eventos adversos, aunque no parece que limite sustancialmente el número de potenciales beneficiarios del tratamiento. En este sentido, la tasa de suspensiones del tratamiento asociadas a eventos adversos fue del 8,2% con la dosis autorizada de 0,5 mg de fingolimod (pero casi el doble con la de 1,25 mg) frente al 6,9% con placebo. Es importante tener en cuenta que se han descrito efectos teratogénos y embriotóxicos en roedores, lo que condiciona su uso en mujeres fértiles al empleo de métodos anticonceptivos eficaces (Cuéllar, 2011a).

DIMETIL FUMARATO

El dimetil fumarato o fumarato de dimetilo (Tecfidera®) (Figura 5) es un agente antiinflamatorio, inmunomodulador y neuroprotector que activa el sistema del *factor nuclear eritroide-2* (Nrf2), una de las principales vías intracelulares protectoras frente al daño oxidativo. Las especies reactivas de oxígeno son radicales libres y peróxidos capaces de oxidar a numerosas sustancias; se forman espontáneamente como subproductos normales del metabolismo oxidativo y ejercen papeles decisivos en la señalización bioquímica celular. Cuando se generan en exceso o no son neutralizadas adecuadamente por los sistemas antioxidantes del propio organismo, pueden provocar daños sustanciales a las estructuras celulares en lo que se conoce como estrés oxidativo, evento que parece estar íntimamente implicado en la fisiopatología de la EM: actúa como promotor de la migración de los leucocitos a través del endotelio vascular, responsables últimos del daño axonal y de la mielina de las vías nerviosas en la EM. Así, el fármaco ejerce un efecto protector neto sobre las neuronas y oligodendrocitos en la EM.

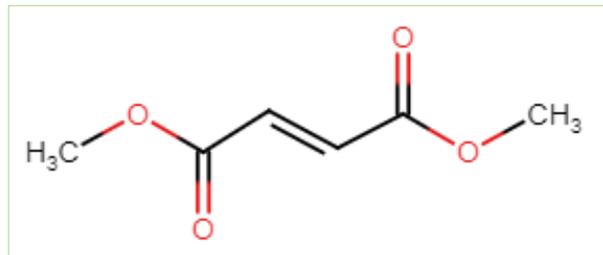


Figura 5. Estructura química de dimetil fumarato.

Su eficacia fue inicialmente contrastada mediante dos amplios ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos, doblemente ciegos, aleatorizados y controlados con placebo y glatirámero, utilizando dosis orales de dimetil fumarato de 240 mg/12 h o 240 mg/8 h, a lo largo de 2 años.

Los resultados son robustos y concluyentes, encontrándose unas tasas de reducción con respecto al placebo del 44-50% en el porcentaje de pacientes que experimentaron alguna recaída, en el 21-38% de aquellos que experimentaron progresión en la discapacidad neurológica asociada a la EM y del 71-85% en el número de nuevas lesiones neurológicas o agrandamiento

de las antiguas. Esta diferencia se mantiene en todos los subgrupos de pacientes, según sexo, edad, tamaño y número de las lesiones neurológicas, discapacidad basal, etc. Los datos comparativos con glatirámero muestran una tendencia a la superioridad favorable para el dimetil fumarato, sin alcanzar la significación estadística. Desde el punto de vista de la seguridad, no parece que la toxicidad sea un problema grave para el fármaco, aunque la frecuencia de eventos adversos puede ser relativamente alta, siendo los más relevantes son sofocos, diarrea, dolor abdominal y exantema, con una incidencia ligeramente mayor que la observada con glatirámero (Cuéllar, 2015a).

Una revisión de la Cochrane (Xu *et al.*, 2015) sugirió que la evidencia que refrenda la eficacia de dimetil fumarato (240 mg/8 h o 240 mg/12 h durante 2 años) frente a placebo sobre la reducción del número de pacientes con recaída y sobre la tasa de recaída anualizada es de calidad moderada, pero la evidencia en torno a la reducción del número de pacientes con empeoramiento de la discapacidad es baja. Adicionalmente a los citados eventos adversos, se debe

recordar el riesgo –aunque poco frecuente– de linfopenia y leucopenia. Además, comparaciones indirectas ajustadas (Fox *et al.*, 2017), de robustez limitada, han sugerido que la eficacia de dimetil fumarato y fingolimod son similares en todos los resultados clínicos, aunque parece que los resultados percibidos por los pacientes –en cuestionarios de calidad de vida validados, tales como el EuroQoL-5– son favorables a dimetil fumarato.

La AEMPS posicionó el dimetil fumarato como una opción con una eficacia similar a la de otros tratamientos de primera línea actualmente disponibles y un perfil de seguridad distinto. Su administración por vía oral representa una ventaja frente a otros medicamentos disponibles, aunque dicho aspecto no debe de ser la única motivación para elegir el tratamiento óptimo en un paciente concreto. En base a su perfil de eficacia y seguridad, es una alternativa razonable de primera línea de tratamiento para pacientes con EM remitente-recidivante.

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Hasta hace poco el único abordaje eficaz de la **EM progresiva primaria**, que afecta aproximadamente al 15% de los pacientes, era la terapia inmunosupresora. Los fármacos inmunosupresores más utilizados son ciclofosfamida, azatioprina y natalizumab.

INMUNOSUPRESORES NO SELECTIVOS

Los fármacos que más se utilizaron en el pasado fueron la ciclofosfamida y la azatioprina. El fundamento de su aplicación se basa en la disminución de las células en rápida proliferación, entre ellas las linfoides, responsables de la destrucción de la mielina del SNC. Sin embargo, su uso en las formas progresivas más graves no ha mostrado un beneficio uniforme y tienen notables riesgos tóxicos.

La **ciclofosfamida** (Genoxal®) puede ser beneficiosa en pacientes de menos de 40 años de edad, pero produce efectos tóxicos graves y su uso cuenta cada vez con menos partidarios. La **azatioprina** (Imurel®), por su parte, se ha utilizado más ampliamente que la anterior, porque sus efectos tóxicos son menos acusados y el manejo clínico es más sencillo. Administrada sola o junto con corticoides orales en dosis bajas, ha demostrado una eficacia modesta en algunos aspectos clínicos como la rapidez de progresión o el número de recaídas, pero no en la discapacidad. Este leve beneficio es el principal motivo por justifica que continúe siendo un fármaco usado en pacientes con múltiples brotes o en rápida progresión.

La **mitoxantrona** (Novantrone®, EFG) es un antineoplásico análogo de las antraciclinas (**Figura 6**) que actúa como intercalante del ADN

promoviendo deformaciones de la cadena que impide la progresión de la ARN polimerasa ADN dependiente (por formación de enlace cruzados y posterior ruptura de la doble hélice). Asimismo, es un potente inhibidor de la síntesis de ARN y de la topoisomerasa II, enzima responsable del desenrollamiento de la doble cadena de ADN para su posterior reparación. Tiene efecto citocida sobre las células proliferativas y no proliferativas, pero sin especificidad sobre la fase del ciclo celular. La mitoxantrona ha mostrado capacidad para inhibir *in vitro* las células B, las células T y la proliferación de macrófagos, así como para interferir en la presentación de antígenos, en la secreción del interferón gamma, factor de necrosis tumoral e interleucina 2 (IL-2).

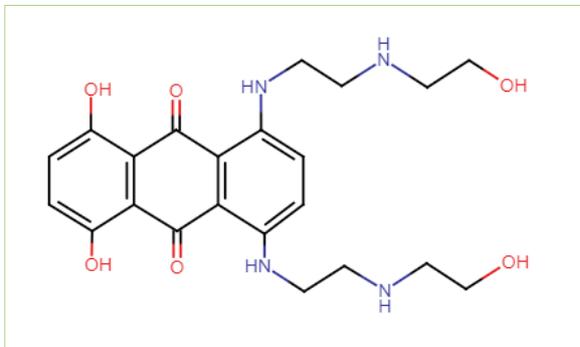


Figura 6. Estructura química de mitoxantrona.

Está indicado en pacientes con EM recurrente-remitente altamente activa (actividad clínica evidenciada por un acúmulo progresivo de incapacidad debida a la aparición de brotes frecuentes) asociada con una evolución rápida de la discapacidad en la que no existen opciones terapéuticas alternativas. Los pacientes deben haber mostrado falta de respuesta al tratamiento inmunomodulador convencional así como signos de actividad en la exploración mediante resonancia magnética. La limitación del uso recomendado del fármaco a esos pacientes se debe a la aparición de crecientes evidencias que han apuntado a un aumento del riesgo de disfunción sistólica (del 12%) y del desarrollo de leucemia aguda de causa iatrogénica (0,8%), por lo que se debe considerar previamente la disponibilidad de otras alternativas con mejores perfiles de tolerabilidad (Martinelli *et al*, 2013).

Otros inmunosupresores no selectivos ensayados y con resultados más o menos decepcionantes (por su escasa eficacia o por su inaceptable toxicidad) han sido la ciclosporina, el clorambucilo o el metotrexato.

TERIFLUNOMIDA

La **teriflunomida** (Aubagio®) es un agente inmunosupresor selectivo que actúa fundamentalmente como un inhibidor del enzima mitocondrial dihidroorotato-deshidrogenasa (DHODH), la cual cataliza un paso clave en la síntesis *de novo* de bases nucleicas pirimidínicas, esencial para la proliferación de los linfocitos B y T activados, implicados en la etiología autoinmune de la EM. Ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con la forma remitente-recurrente. Se trata del estereoisómero Z del principal metabolito activo de la leflunomida (Figura 7), utilizada para el tratamiento de la artritis reumatoide y psoriásica.

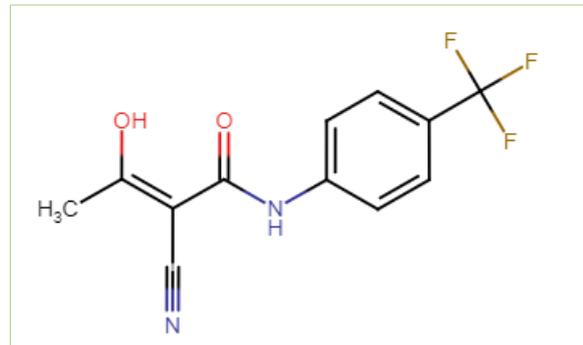


Figura 7. Estructura química de teriflunomida.

Los datos clínicos muestran un nivel de eficacia modesto aunque clínicamente relevante, con diferencias significativas con respecto al placebo similares a las observadas con otros agentes (glatirámico, interferón beta, etc.). Un meta-análisis de los datos agregados de dos estudios controlados con placebo (O'Connor *et al*, 2013) muestra una tasa anualizada de recaídas de 0,35 para la teriflunomida 14 mg y de 0,53 para placebo ($p < 0,0001$), siendo los respectivos porcentajes de pacientes con progresión sostenida del 18% vs. 25%, lo que supone una reducción del riesgo del 30,5%. Por lo que respecta a la comparación con interferón beta 1a, no parece haber superioridad para ninguna

de las dos dosis de teriflunomida ensayadas. Los datos clínicos registrados solo corresponden a la forma recidivante-recurrente (la más común) y muestran un nivel de eficacia modesto aunque clínicamente relevante, con diferencias similares a las observadas con glatirámero o con interferón beta con respecto al placebo, con una reducción en torno al 30% del riesgo de progresión. Conviene destacar que mayor parte de los pacientes que participaron en los ensayos clínicos presentan un bajo nivel de afectación (EDSS 2,0-2,5, sobre un máximo de 10 puntos).

Desde el punto de vista de la seguridad clínica, la toxicidad no parece ser un problema importante, aunque son comunes los trastornos de naturaleza hepática y digestiva. Hasta un 12% de los pacientes tratados con la dosis de 14 mg de teriflunomida suspendieron el tratamiento por eventos adversos, frente a un 9% con placebo. El perfil toxicológico no parece presentar diferencias con respecto a su precursor farmacológico, la leflunomida (Cuéllar, 2015b).

El Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la AEMPS propone que la teriflunomida representa una alternativa razonable por vía oral (la vía de administración es una ventaja frente a algunos fármacos disponibles) en primera línea de tratamiento para pacientes con EM remitente-recidivante, con una eficacia similar y con un perfil de seguridad diferente al de otros tratamientos de primera línea actualmente disponibles.

CLADRIBINA

La cladribina (Mavenclad®) es otro inmunosupresor selectivo que actúa como antimetabolito de la adenosina (Figura 8), una base purínica del ADN, produciendo un efecto prolongado dirigido preferencialmente a los linfocitos (sobre otras células de la médula ósea) y los procesos autoinmunitarios que intervienen en la fisiopatología de la EM; es decir, afecta en mayor medida a las células del sistema inmune adaptativo frente a las del sistema inmune innato. Ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con EM recurrente muy activa definida mediante características clínicas o de imagen. A pesar de que el medicamento autorizado

frente a EM fue introducido en 2018 en el mercado farmacéutico español, la cladribina ya estaba comercializada en España desde hace 2 décadas, aunque con indicaciones notablemente diferentes: tricoleucemia (Leustatin® y Litak®) y leucemia linfocítica crónica (Leustatin®).

Este análogo de desoxiadenosina es más resistente a la degradación por la adenosina desaminasa intracelular, debido a la presencia de un átomo de cloro en posición 2, lo cual aumenta su permanencia intracelular en los linfocitos, donde es eficazmente fosforilado a 2-cloro desoxiadenosina trifosfato por presentar niveles constitucionalmente altos de desoxicitidina cinasa (DCK) y relativamente bajos de 5'-nucleotidasa (5'-NTasa); el metabolito activo de cladribina se acumula e induce la apoptosis de los linfocitos al interferir en la síntesis de ADN. Provoca una rápida disminución de las células T CD4+ y CD8+ circulantes, aunque estas últimas presentan una disminución menos pronunciada y una recuperación más rápida que las T CD4+, lo cual da lugar a una reducción temporal del cociente CD4/CD8. La cladribina reduce las células B CD19+ y las células asesinas naturales (*natural killers*, NK) CD16+/CD56+, que también se recuperan más rápido que las células T CD4+.

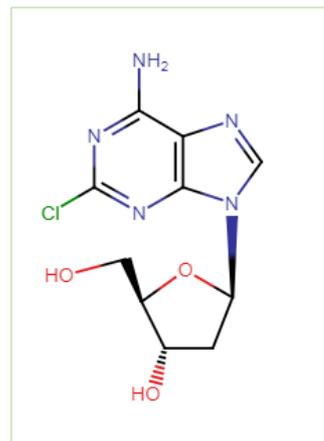


Figura 8. Estructura química de cladribina.

Un ensayo clínico pivotal de fase 3, aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo, de 2 años de duración –con una extensión de seguimiento de 2 años adicionales– puso de manifiesto que en aquellos pacientes que recibieron cladribina (3,5 mg o 5,25 mg/kg) la tasa

anualizada de recaídas fue significativamente más baja que en el grupo placebo (0,14 y 0,15 vs. 0,33) y la proporción de pacientes sin recaída fue notablemente más alta (79-80% vs. 61%); también se describió un menor riesgo de progresión sostenida de 3 meses de discapacidad, con una reducción del 33% para el grupo de 3,5 mg y reducciones significativas en el recuento de lesiones cerebrales visualizadas por imágenes de RMN. La respuesta positiva obtenida con cladribina durante el ensayo pivotal se mantuvo en los pacientes tratados con placebo en la fase de extensión, sin que se apreciase ningún beneficio terapéutico añadido. Con respecto a la seguridad, los eventos adversos que fueron más frecuentes en los grupos de cladribina incluyeron linfocitopenia (21,6% en el grupo de 3,5 mg y 31,5% en el grupo de 5,25 mg, vs. 1,8% con placebo) y herpes zóster (1,8 y 2,6% vs. 0%).

No se dispone aún de comparaciones directas de cladribina con otros tratamientos activos en

ANTICUERPOS MONOCLONALES

NATALIZUMAB

Natalizumab (Tysabri®) está comercializado en España desde 2007. Es un anticuerpo monoclonal que inhibe selectivamente las moléculas de adhesión, uniéndose a la subunidad α_4 de las integrinas humanas, evitando la penetración de los leucocitos al SNC inflamado, facilitando con ello la reducción de la inflamación y de las lesiones neurológicas asociadas a la EM. En este sentido, es capaz de reducir el número y frecuencia recaídas en pacientes con EM recidivante-remite, así como frenar, en cierta medida, la progresión de la discapacidad. Su mecanismo de acción le permite ser combinado con otras terapias.

De hecho, un amplio meta-análisis (Filippini *et al.*, 2013) que incluyó hasta 44 ensayos clínicos con una duración media de 24 meses –que enrolaron a 17.401 participantes con EM remitente-recidivante o progresiva tratados con inmunomoduladores e inmunosupresores– concluye que una evidencia de alta calidad respalda que natalizumab, junto con interferón

EM. Las comparaciones indirectas no ajustadas, con amplias limitaciones inherentes, sugieren que la eficacia del fármaco podría asimilarse a la de otros medicamentos empleados en segunda línea de tratamiento, en mayor medida que a los considerados como agentes de primera línea (interferones, glatirámero, teriflunomida y dimetilfumarato). De hecho, el IPT de cladribina lo sitúa como una nueva opción de tratamiento en pacientes con EM recurrente con enfermedad muy activa que no hayan respondido a al menos un tratamiento modificador de la enfermedad y en los que se considere que un cambio entre los medicamentos estándar de 1ª línea no sea lo más adecuado debido al grado de actividad y gravedad de la enfermedad, co-morbilidades u otros factores. En este sentido, podría considerarse como una alternativa a otros fármacos de segunda línea como natalizumab o fingolimod (o alemtuzumab, si procede).

beta-1a, es superior a todo el resto de tratamientos disponibles hasta ese momento en la prevención del riesgo de recaídas clínicas en la forma de EMRR. Natalizumab redujo el riesgo de recurrencia de las recaídas, en relación con el placebo, de una forma más marcada (OR: 0,29; IC_{95%} 0,17-0,51) que el interferón beta-1a (OR= 0,44; IC_{95%} 0,24-0,70), la mitoxantrona (OR= 0,43; IC_{95%} 0,20-0,87), el glatirámero (OR= 0,48; IC_{95%} 0,38-0,75) y el interferón beta-1b (OR= 0,48; IC_{95%} 0,29-0,78). Además, representó una innovación importante por ser la primera terapia de administración única mensual (frente a las alternativas disponibles de administración semanal, cada 2 días o diaria).

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil toxicológico de natalizumab se asocia con una buena tolerabilidad general del tratamiento, con una incidencia global de eventos adversos muy levemente superior a placebo y sin los molestos síntomas de tipo gripal del interferón. Las reacciones adversas más frecuentes corresponden con mareos, náuseas, urticaria y temblores asociados a las perfusiones. La tasa de suspensión del tratamiento en un periodo de

2 años está en torno al 5,8% (vs. 4,8% con placebo). Por otro lado, se ha mencionado la presencia persistente de anticuerpos inactivadores en el 6% de los pacientes, que anulan su actividad e inducen cuadros de hipersensibilidad. Además, las técnicas de eliminación de natalizumab (intercambio plasmático o inmunoadsorción) pueden precipitar la aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, que puede manifestarse tras varios días, semanas o meses.

Aún más importante es que su uso ha sido asociado con la aparición –aunque excepcionalmente infrecuente (1 caso/2.000 pacientes tratados)– de **leucoencefalopatía multifocal progresiva** (LMP), una enfermedad subaguda progresiva del SNC causada por la reactivación del virus JC, predominantemente en pacientes inmunodeprimidos y que suele provocar una discapacidad grave o la muerte; la sintomatología de LMP es muy similar a un brote de EM y el riesgo de desarrollar la enfermedad parece aumentar a partir de los 2 años de tratamiento.

La AEMPS informó en 2010 sobre el riesgo de LMP asociado al uso de natalizumab⁵, concluyendo que hasta el 20 de enero de 2010 eran 31 los casos conocidos de LMP confirmada asociados al uso de natalizumab a nivel mundial, de los cuales 23 pacientes habían recibido el medicamento durante >2 años; para entonces, se estima que habían recibido el tratamiento aproximadamente 60.000 pacientes en todo el mundo. Dado que se dispone de medidas para prevenir o tratar la LMP, es especialmente importante la detección de los síntomas tan pronto como sea posible y suspender la administración del medicamento. Para ello, la misma AEMPS recomendó en 2016⁶ la idoneidad de realizar al menos dos pruebas de RNM anuales (o incluso cada 3 meses en pacientes de mayor riesgo) y determinaciones de anticuerpos cada 6 meses (en pacientes con negatividad para los anticuerpos anti-virus JC), debiendo

tenerse siempre presente la LMP en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que reciba natalizumab y presente síntomas neurológicos y/o aparición de nuevas lesiones cerebrales en la RMN.

En definitiva, natalizumab se considera una opción alternativa para pacientes adultos con EM remitente recidivante muy activa a pesar del tratamiento con un interferón beta o de glatirámico, o con EM remitente recidivante grave de evolución rápida definida por 2 o más recidivas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RMM craneal o un aumento significativo de la carga lesional en T2 respecto a una RMN previa reciente.

ALEMTUZUMAB

El **alemtuzumab**⁷ (Lemtrada®) es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a CD52, una glucoproteína de membrana que se encuentra presente en más del 95% de los linfocitos B (CD19+) y T (CD3+); también está presente, aunque en menor proporción, en monocitos, macrófagos y linfocitos citotóxicos naturales (células NK). La unión del alemtuzumab con CD52 de la superficie celular con los linfocitos B y T activa la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento. Así, la acción inmunomoduladora de alemtuzumab en la EM parece centrarse en la depleción y en la repoblación posterior de linfocitos B y T, limitando el efecto de éstos sobre las proteínas de la mielina de las neuronas.

Los ensayos clínicos controlados en pacientes con EMRR han demostrado que alemtuzumab es capaz de reducir entre un 50% y un 80% la tasa anualizada de recaídas en comparación con interferón beta 1a, tanto en pacientes *naïve* –sin tratamiento previo– como en aquellos tratados insatisfactoriamente. Asimismo, mejora en un 40-70% la tasa de pacientes que presentan discapacidad sostenida, mejorando en una

⁵ Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2010/ni_2010-02_natalizumab_tysabri/

⁶ Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2016/ni_muh_fv_01-natalizumab-tysabri/

⁷ Alemtuzumab fue autorizado anteriormente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2001 como MabCampath®, indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B en los que no se pudieran utilizar quimioterapia incluyendo fludarabina. Sin embargo, este medicamento fue retirado voluntariamente en agosto de 2012 por su laboratorio titular (Genzyme Europe BV), por motivos comerciales.

media de 0,4-0,7 puntos la puntuación de las escala EDSS. Todo ello se traduce en que un 30-45% de los pacientes tratados con alemtuzumab experimentan de forma persistente una reducción de su discapacidad, mientras que esto solo lo consigue el 13-27% de los tratados con interferón beta 1a; esta superioridad clínica parece mantenerse durante al menos 5 años (Cuéllar, 2015c).

Desde el punto de vista toxicológico, el aspecto más relevante de la administración de alemtuzumab es la incidencia de **eventos de tipo auto-inmune** potencialmente graves, particularmente de tipo tiroideo, trombocitopénico (púrpura trombocitopénica inmune) y renal (nefropatía); este tipo de eventos adversos son significativamente más comunes que con interferón beta y se requiere un programa de vigilancia mensual con controles analíticos durante 4 años después de la última dosis. A pesar de ello, el porcentaje de tratamientos suspendidos por este motivo es inferior con alemtuzumab que con interferón beta; además, no parece que la realización de tratamientos de >2 años con alemtuzumab hagan aflorar nuevos eventos adversos. Los efectos ligados a la administración parenteral del fármaco (urticaria, exantema, fiebre, etc.) también son frecuentes, aunque fácilmente manejables.

La posología del alemtuzumab (ciclos anuales de 3-5 días) –aunque la administración intravenosa requiere de una monitorización estrecha– resulta especialmente atractiva. Cualquier comparación en este sentido es favorable a alemtuzumab: el interferón beta requiere 2-3 dosis subcutáneas semanales, el natalizumab una dosis intravenosa mensual, el glatirámero un dosis subcutánea diaria, el fingolimod y la teriflunomida una dosis oral diaria, y el dimetil fumarato 2 dosis orales diarias (Cuéllar, 2015a).

En base al balance beneficio-riesgo de alemtuzumab, el IPT lo ha posicionado como una opción terapéutica adecuada en pacientes con alta actividad, definida en base a criterios clínicos y/o neuroimagen, a pesar de un tratamiento

adecuado con inmunomoduladores (por ejemplo, interferón beta o glatirámico), así como en pacientes con curso rápido y agresivo, según criterios clínicos y/o de neuroimagen, siempre que natalizumab/fingolimod no sean alternativas adecuadas.

En noviembre de 2019, tras finalizar la evaluación europea del balance beneficio-riesgo de alemtuzumab (motivada por la aparición de casos graves, algunos de ellos mortales, de reacciones adversas cardiovasculares y otras reacciones adversas graves de mecanismo inmunológico), la AEMPS ha emitido una nota informativa de farmacovigilancia⁸ (MUH - FV 6/2019) por la cual establece que el tratamiento con este fármaco debe restringirse a determinados grupos de pacientes con EM remite-recurrente altamente activa. Se han incluido nuevas contraindicaciones de uso, entre las que destacan infecciones graves, antecedentes de evento cardiovascular o coagulopatías y, además, se recomienda establecer estrictas medidas de monitorización (electrocardiograma, analítica completa, recuento plaquetario) antes, durante y posteriormente al tratamiento, con seguimiento de los pacientes hasta al menos 48 meses tras la última perfusión, puesto que las reacciones adversas inmunomediadas pueden aparecer muy diferidamente (meses o incluso años después).

OCRELIZUMAB

El ocrelizumab (Ocrevus®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa de forma selectiva contra linfocitos B que expresan CD20, un antígeno de superficie celular expresado por éstos desde el estadio medio del linfoblasto B (pro-linfocito B) y también en tumores de células B, y desaparece durante el estadio final de maduración de células B hacia células plasmáticas. Los mecanismos a través de los cuales ocrelizumab ejerce los efectos terapéuticos en la EM no se conocen con precisión, pero se cree que su valor clínico puede deberse a la inmunomodulación mediante la reducción del

⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Alemtuzumab (Lemtrada®): nuevas restricciones de uso. Nota informativa de seguridad. Ref. MUH (FV), 17/2019, 5 de noviembre de 2019. Disponible en la página web de la AEMPS:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-17-2019-Alemtuzumab.pdf?x61620.

número y de la función de las células B que expresan CD20 (a través de la inducción de fagocitosis y citotoxicidad celular dependientes de anticuerpos, citotoxicidad dependiente del complemento y apoptosis), lo cual puede interferir con su efecto anómalo sobre las proteínas de la mielina de las neuronas y el resto de eventos inmunitarios implicados en la patogenia de la EM.

En los dos ensayos pivotaes que enrolaron a pacientes con EM recurrente (EMR) y afectación moderada, el tratamiento con ocrelizumab demostró superioridad clínica frente al comparador activo interferón β -1a, con una reducción significativa del 46,4% en la tasa anual de recaídas, del 40% en el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada (12 y 24 semanas), y del 95% en el número de lesiones captadoras de gadolinio. Se podría considerar que ocrelizumab tiene una eficacia en la reducción de brotes y de progresión de la discapacidad en EMR más elevada que otros fármacos de primera línea que han demostrado una eficacia similar solo frente a placebo, aunque no se dispone de comparaciones directas. Sin embargo, aunque es generalmente bien tolerado y presenta un perfil de seguridad similar al de otros inmunosupresores intravenosos (destacan reacciones relacionadas con la perfusión –picor, erupción cutánea, taquicardia o cefalea– e infecciones del tracto respiratorio superior), las incertidumbres todavía existentes sobre el riesgo de infecciones oportunistas y el potencial riesgo de carcinogenicidad a largo plazo restringen su uso a pacientes con formas activas de EMR.

En base a lo anterior, el IPT propone que ocrelizumab se considere una alternativa de tratamiento en pacientes con EMRR activa que no respondan a al menos 1 tratamiento modificador de la enfermedad y en los que se considere que un cambio entre los medicamentos estándar de primera línea no sea lo más adecuado debido al grado de actividad y gravedad de la enfermedad, comorbilidades u otros factores. Esto es, se posiciona como alternativa a otros fármacos de 2ª línea (natalizumab o fingolimod, o alemtuzumab, si procede). No obstante, en los casos de pacientes con una enfermedad de curso rápido y agresivo, o con factores de mal pronóstico, podría considerarse el uso de ocrelizumab como opción de 1ª línea.

De forma interesante, el medicamento, disponible en España desde diciembre de 2018 (el último medicamento incorporado con indicación de EM), ha supuesto una innovación importante al tratarse del primero autorizado para el tratamiento de la EM primaria progresiva (EMPP), forma de presentación clínica de EM que afecta hasta al 15% de los pacientes y que representa una necesidad médica no cubierta. El ensayo pivotal englobó a un grupo de adultos relativamente jóvenes con enfermedad poco evolucionada y sin discapacidad avanzada (con escasa representatividad de la población real de pacientes con EMPP), en la que ocrelizumab fue capaz de reducir en un 24% el riesgo de progresión confirmada de la discapacidad tras 12 semanas, además de otras mejorías en variables secundarias clínicas y de neuroimagen. A pesar de que parece que el beneficio es modesto, ocrelizumab mejora significativamente el perfil beneficio/riesgo de los fármacos hasta ahora empleados *off label* en EMPP (entre los que se incluía en anticuerpo anti-CD20 rituximab). Además, aunque su administración se haga a nivel hospitalario, su pauta de administración (1 vez cada seis meses) puede suponer una mayor comodidad para los pacientes respecto a algunas de las alternativas inyectables (como natalizumab, de administración mensual).

La evidencia disponible apunta a que los tres anticuerpos monoclonales hasta aquí comentados (natalizumab, alemtuzumab y ocrelizumab) presentan la mayor eficacia clínica entre todos los tratamiento modificadores de la enfermedad disponibles frente a EM. Un amplio meta-análisis de 33 estudios clínicos (Luchetta *et al.*, 2018) específicamente demostró que estos fármacos mostraban el mayor efecto en términos de tasa anualizada de recogida en comparación con el resto de terapias, con reducciones significativas del riesgo de recaídas frente a placebo del 69% para natalizumab y alemtuzumab y del 63% para ocrelizumab; no se identificaron diferencias significativas de eficacia entre ellas. Con respecto a la seguridad, se requieren futuros meta-análisis para una mejor comprensión del perfil de seguridad de estos fármacos, si bien la tasa de discontinuación reportada por eventos adversos fue similar con todas las terapias modificadoras de la enfermedad, excepto alemtuzumab que mostró

un riesgo de interrupción un 63% menor que el interferón beta-1a intramuscular.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Según se ha sugerido, incluso con el tratamiento con fármacos de primera línea, un número importante de pacientes continúa presentando brotes de la enfermedad y/o acumulando discapacidad. Teniendo en cuenta el amplio abanico de opciones terapéuticas dis-

ponibles (resumidas en la [Tabla 1](#)), es indispensable conocer en profundidad el perfil de eficacia y seguridad de cada uno de ellos y ponerlos en contexto frente a las alternativas disponibles, con el fin de decidir cuál es la opción más adecuada en cada caso.

Tabla 1. Fármacos modificadores de la enfermedad actualmente disponibles en España con indicación autorizada en esclerosis múltiple, según su vía de administración.

Vía de administración	Fármaco	Medicamento®	Posología	Indicación	Perfil beneficio-riesgo
Oral	Cladribina	Mavenclad	3,5 mg/kg	EM recurrente muy activa	Eficacia moderada-alta. Las comparaciones indirectas sugieren que la eficacia del fármaco podría asimilarse a la de otros medicamentos empleados en 2ª línea. Alternativa en pacientes refractarios a al menos un tratamiento modificador de la enfermedad y en los que no sea adecuado un cambio entre los medicamentos estándar de 1ª línea. Antimetabolito análogo de desoxiadenosina que induce la apoptosis de los linfocitos al interferir en la síntesis de ADN. Las principales reacciones adversas de este inmunosupresor selectivo son linfopenia y herpes zóster.
	Dimetil fumarato	Tecfidera	120 mg/12 h durante 7 días; posteriormente, 240 mg/12 h ¹	EM recurrente	Eficacia moderada., similar a glatirámero. Comparaciones indirectas sugieren que puede ser igual de eficaz que fingolimod, si bien se recomienda en 1ª línea de tratamiento. Antiinflamatorio, inmunomodulador y neuroprotector que activa la vía de señalización del factor Nrf2, inhibe la acción del NFκB y modula la función de células dendríticas promoviendo el cambio de Th ₁ a Th ₂ . Perfil toxicológico tolerable, con eventos adversos de tipo gastrointestinal, rubefacción, elevación de enzimas hepáticas y citopenias (linfopenia y leucopenia). También tiene eficacia en psoriasis.
	Fingolimod	Gilenya	1 cápsula/día	EM recurrente con enfermedad muy activa que no haya respondido a un tratamiento completo con otro modificador de la enfermedad o con 2 o más brotes incapacitantes al año o más de 1 lesión en RMN craneal	Eficacia moderada-alta. Mayor reducción de la frecuencia de recaídas que glatirámero, interferón beta 1a y 1b, y placebo. Primera alternativa de administración oral, recomendado generalmente en 2ª línea de tratamiento. Inmunomodulador del receptor 1 de la esfingosina-1-fosfato (S1P): actúa como antagonista funcional y hace a los linfocitos insensibles al S1P, bloqueando la señal bioquímica que induce su salida desde los órganos linfoides. La redistribución linfocitaria reduce la infiltración al SNC y, con ello, el riesgo de inflamación y lesiones en el tejido nervioso. Perfil complejo de eventos adversos (linfopenia, edema macular, lesiones cutáneas precancerosas, hipotensión y bradicardia, potencial teratógeno). El riesgo de interrupción por problemas de seguridad requiere un control cuidadoso de los pacientes a lo largo del tiempo.
	Teriflunomida	Aubagio	1 comprimido/día	EM recurrente	Eficacia baja-moderada, similar a la de otras opciones de 1ª línea (glatirámero, interferón beta). Inmunosupresor selectivo (metabolito de la leflunomida) que inhibe el enzima mitocondrial dihidroorotato-deshidrogenasa, reduciendo la síntesis <i>de novo</i> de bases nucleicas pirimidínicas y, con ello, la proliferación de los linfocitos B y T activados. La seguridad clínica no representa un problema importante; los eventos adversos más comunes se relacionan con toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea) o hepática (elevación de enzimas), neutropenia, alopecia, o potencial teratógeno. Se emplea en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Vía de administración	Fármaco	Medicamento®	Posología	Indicación	Perfil beneficio-riesgo
Subcutánea	Acetato de glatirámero	Copaxone	Diaria 3 veces/semana	EM recurrente	<p>Eficacia baja-moderada, similar –quizá ligeramente superior a largo plazo– a la de los interferones beta. Recomendado en 1ª línea de tratamiento.</p> <p>Mezcla de péptidos sintéticos de la cual no se conoce su mecanismo de acción. Se ha sugerido que mimetiza a la proteína base de la mielina, provocando un efecto inductor de los linfocitos T supresores e inhibiendo el efecto de los antígenos anti-mielina del SNC al inhibir e efecto de los linfocitos T autorreactivos. Actúa también sobre las células dendríticas y regula las respuestas Th₁ y Th₂.</p> <p>Fármaco bien tolerado, siendo las reacciones en el lugar de inyección (eritema, dolor, rubefacción, etc.) las manifestaciones más comunes de toxicidad. Frecuente reacción inmediata tras la inyección (vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia).</p>
		Glatirámero Mylan	Diaria	EM recurrente	
Interferón beta 1a	Plegridy	Inicio: 63 mcg, 94 mcg a los 14 días y 125 mcg el día 28, continuando con 125 mcg cada 2 semanas	EM recurrente en adultos	<p>Eficacia baja-moderada. Recomendados en 1ª línea de tratamiento, dada su buena tolerabilidad.</p> <p>Los interferones son fármacos inmunomoduladores que actúan, entre otros mecanismos, mediante la inhibición de metaloproteasas, regulación de las respuestas Th₁ y Th₂ y de la presentación de antígenos, actividades antivirales, etc.</p> <p>Perfil toxicológico –manejable por ajustes posológicos– caracterizado por la incidencia frecuente de síntomas de tipo gripal (dolores musculares, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, cefalea y náuseas), más acusados al inicio del tratamiento. Posible riesgo de síntomas neurológicos (hipertonía o debilidad muscular intensa) transitorios tras la administración.</p>	
Interferón beta 1a pegilado	Plegridy	Inicio: 63 mcg, 94 mcg a los 14 días y 125 mcg el día 28, continuando con 125 mcg cada 2 semanas	EM recurrente en adultos	<p>Eficacia baja-moderada. Recomendados en 1ª línea de tratamiento, dada su buena tolerabilidad.</p> <p>Los interferones son fármacos inmunomoduladores que actúan, entre otros mecanismos, mediante la inhibición de metaloproteasas, regulación de las respuestas Th₁ y Th₂ y de la presentación de antígenos, actividades antivirales, etc.</p> <p>Perfil toxicológico –manejable por ajustes posológicos– caracterizado por la incidencia frecuente de síntomas de tipo gripal (dolores musculares, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, cefalea y náuseas), más acusados al inicio del tratamiento. Posible riesgo de síntomas neurológicos (hipertonía o debilidad muscular intensa) transitorios tras la administración.</p>	
Interferón beta 1b	Betaferon	Inicio: 62,5 microgramos (0,25 ml) en días alternos e ir aumentando paulatinamente hasta una dosis de 250 microgramos (1,0 ml) en días alternos ⁴	EM recurrente, EMPS o pacientes con un evento desmielinizante con un proceso inflamatorio activo si precisa tratamiento con corticosteroides, se descarta otro diagnóstico y resulta tener un riesgo elevado de desarrollar EM	<p>Eficacia baja-moderada. Recomendados en 1ª línea de tratamiento, dada su buena tolerabilidad.</p> <p>Los interferones son fármacos inmunomoduladores que actúan, entre otros mecanismos, mediante la inhibición de metaloproteasas, regulación de las respuestas Th₁ y Th₂ y de la presentación de antígenos, actividades antivirales, etc.</p> <p>Perfil toxicológico –manejable por ajustes posológicos– caracterizado por la incidencia frecuente de síntomas de tipo gripal (dolores musculares, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, cefalea y náuseas), más acusados al inicio del tratamiento. Posible riesgo de síntomas neurológicos (hipertonía o debilidad muscular intensa) transitorios tras la administración.</p>	
	Extavia				

Vía de administración	Fármaco	Medicamento®	Posología	Indicación	Perfil beneficio-riesgo
Intramuscular	Interferón beta 1a	Avonex	1 vez/semana	EM recurrente o con un evento desmielinizante con un proceso inflamatorio activo si precisa tratamiento con corticosteroides, se descarta otro diagnóstico y resulta elevado de desarrollar EM ²	Eficacia baja-moderada. Recomendados en 1ª línea de tratamiento, dada su buena tolerabilidad. Los interferones son fármacos inmunomoduladores que actúan, entre otros mecanismos, mediante la inhibición de metaloproteasas, regulación de las respuestas Th ₁ y Th ₂ y de la presentación de antígenos, actividades antivirales, etc. Perfil toxicológico –manejable por ajustes posológicos– caracterizado por la incidencia frecuente de síntomas de tipo gripal (dolores musculares, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, cefalea y náuseas), más acusados al inicio del tratamiento. Posible riesgo de síntomas neurológicos (hipertonía o debilidad muscular intensa) transitorios tras la administración.
		Rebif	1 ^{er} episodio desmielinizante: 44 mcg 3 veces/semana Esclerosis múltiple en brotes: 44 mcg 3 veces/semana. En pacientes que no toleren esta dosis: 22 mcg 3 veces/semana	Pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de desarrollar EM clínicamente definida Pacientes con EM en brotes	
Intravenosa	Alemtuzumab	Lemtrada	Inicio: 12 mg/día 5 días 2º ciclo (1 año después): 12 mg/día 3 días ⁶	EM recurrente remitente con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética	Alta eficacia, superior a la de interferón beta-1a, incluso a largo plazo. Por sus riesgos de seguridad, se recomienda en 2ª línea, y como opción alternativa a natalizumab o fingolimod en esa 2ª línea. Anticuerpo monoclonal específico anti-CD52, que actúa a través de la depleción de gran parte de la población de células B y T (limitando su efecto sobre las proteínas de la mielina de las neuronas) mediante la activación de citólisis dependiente de anticuerpos y mediada por el complemento. Perfil de seguridad muy importante. Alta incidencia (30-40%) de eventos de tipo autoinmune potencialmente graves –particularmente de tipo tiroideo, trombocitopénico (púrpura trombocitopénica inmune) y renal (nefropatía)– y reacciones adversas cardiovasculares. Requiere estrictas medidas de monitorización.
	Mitoxantrona	EFG, Novantrone	12 mg/m ² infusión intravenosa ⁷ (durante aproximadamente de 5 a 15 minutos) cada 3 meses.	EM recurrente remitente o secundaria progresiva muy activa refractaria al tratamiento inmunomodulador convencional. En monoterapia o asociado a otros quimioterápicos frente a diferentes neoplasias (ver ficha técnica).	Eficacia moderada. Se debe considerar su uso tras el de otras alternativas con mejores perfiles de tolerabilidad. Inmunosupresor no selectivo: antineoplásico análogo de antraciclinas que actúa como intercalante del ADN, promueve la deformación de la cadena e impide la progresión de la ARN polimerasa ADN-dependiente; inhibidor potente de la síntesis de ARN y de la topoisomerasa II. Uso limitado por el riesgo de disfunción sistólica (12%) y del desarrollo de leucemia aguda de causa iatrogénica (0,8%).
	Natalizumab	Tysabri	300 mg infusión iv ⁷ durante 1 h cada 4 semanas	EM recurrente con enfermedad muy activa que no haya respondido a un tratamiento completo con otro modificador de la enfermedad o con 2 o más brotes incapacitantes al año o	Alta eficacia. Mayor reducción de la tasa de recaídas que interferón beta-1a y 1b, mitoxantrona y glatirámero. Se considera como opción preferencial en 2ª línea en casos refractarios a interferón beta o glatirámero. Anticuerpo monoclonal que inhibe selectivamente las moléculas de adhesión, uniéndose a la subunidad α4 de las integrinas humanas. Evita la penetración de los leucocitos activados al SNC inflamado y facilita con ello la reducción de la inflamación y de las lesiones neurológicas.

			más de 1 lesión en RM craneal	Buena tolerabilidad general: los eventos adversos más frecuentes son mareos, náuseas, urticaria y temblores asociados a la perfusión. El riesgo, aunque infrecuente, de leucoencefalopatía multifocal progresiva por reactivación del virus JC limita su uso y requiere un seguimiento estricto de los pacientes. Sin grandes riesgos en pacientes negativos para el virus JC.
Ocrelizumab	Ocrevus	Inicialmente, 600 mg en 2 perfusiones de 300 mg separadas 2 semanas. ⁸ En adelante, 600 mg en perfusión iv cada 6 meses.	EM recurrente con enfermedad activa EM primaria progresiva temprana que presenta actividad inflamatoria en pruebas de imagen	Alta eficacia. Superioridad frente a interferón beta-1a: alternativa de 2ª línea –a natalizumab, fingolimod o alemtuzumab– en pacientes que no respondan a al menos 1 tratamiento modificador de la enfermedad de 1ª línea. En casos de curso rápido y agresivo o factores de mal pronóstico, podría considerarse como opción de 1ª línea. Primer tratamiento oficialmente autorizado para la EM progresiva primaria. Anticuerpo monoclonal específico anti-CD20, que se cree que actúa mediante la reducción del número y la función de las células B CD20+ (a través de la inducción de fagocitosis, de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o del complemento, y de apoptosis), atenuando su efecto sobre las proteínas de la mielina de las neuronas. Perfil de seguridad similar al de otros inmunosupresores intravenosos (destacan reacciones relacionadas con la perfusión –picor, erupción cutánea, taquicardia o cefalea– e infecciones del tracto respiratorio superior). Pero las incertidumbres aún existentes sobre el riesgo de infecciones oportunistas y de carcinogenicidad a largo plazo restringen su uso a pacientes con formas activas de EMR.

¹ La ingesta con alimentos o la reducción temporal (1 mes) de la dosis a 120 mg puede reducir los efectos adversos gastrointestinales y la rubefacción.

² Interrumpir si se considera EM progresiva.

³ Se incrementara progresivamente hasta que aparezca taquifilaxia y se reduzcan las reacciones adversas.

⁴ El periodo de escalado de la dosis puede modificarse si se presentan reacciones adversas significativas.

⁵ Debe diluirse y perfundir la sol diluida durante 4 horas.

⁶ Pretratamiento: corticosteroides antes de la administración los 3 primeros días de cada ciclo, pudiendo añadirse antihistamínicos y antiipréticos. Se administrará también aciclovir desde el primer día y hasta un mes después como profilaxis del herpes.

⁷ Debe diluirse previamente a su administración.

⁸ Pretratamiento para evitar reacciones relacionadas con la perfusión: corticosteroides (100 mg de metilprednisolona iv) aproximadamente 30 min antes de cada perfusión y un antihistamínico unos 30-60 min antes.

La introducción de nuevos medicamentos – muy notable en esta patología en la última década– también ha condicionado la necesidad de disponer de guías clínicas o algoritmos de tratamiento de la EM que posicionen o prioricen las opciones de tratamiento según su forma de presentación y con dependencia absoluta de la

evidencia científica, en continua actualización. Si se toma como referencia el *Documento de Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple* publicado por la Sociedad Española de Neurología (García-Merino *et al.*, 2017), esta enfermedad debería abordarse tal y como se presenta en la [Figura 9](#).

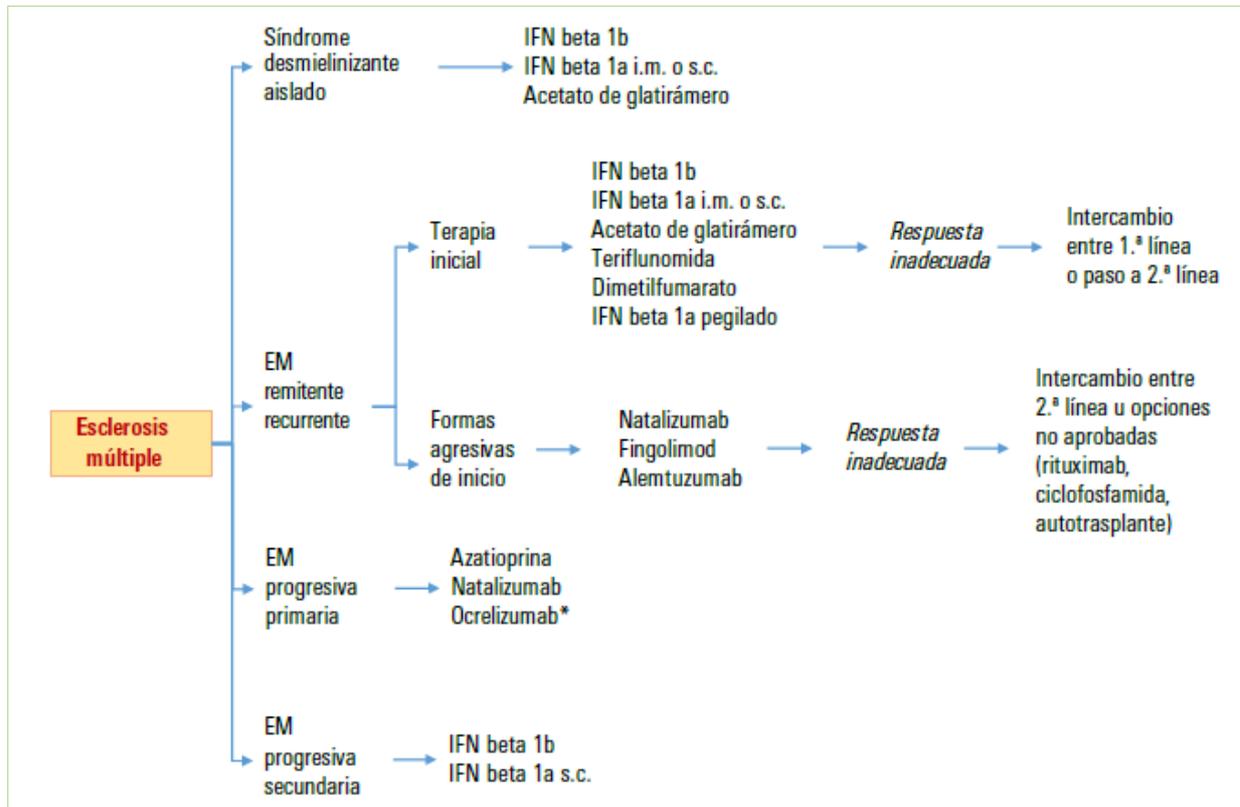


Figura 9. Algoritmo de consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple según su forma de presentación clínica. Adaptado de García-Merino *et al.*, 2017.

*Primer fármaco autorizado expresamente en el tratamiento de la EMPP. IFN: interferón; i.m: intramuscular; s.c.: subcutáneo.

A pesar de que en muchas enfermedades se ha empleado racionalmente la terapia combinada de fármacos de distinto mecanismo de acción, en la EM solo se dispone de experiencia controlada en algunos ensayos clínicos, que no permite todavía recomendar ninguna combinación de medicamentos en el momento actual.

En la definición de estrategias terapéuticas, se habla de *síndrome desmielinizante aislado* cuando aún no se ha establecido un diagnóstico de EM clínicamente definida y se está en posición de retrasar el siguiente episodio y la aparición de nuevas lesiones desmielinizantes; se le considera como una entidad clínica especial y con un tratamiento recomendado específico

(Figura 9). Si el primer episodio desmielinizante puede ser diagnosticado como EM, su tratamiento será el de la forma recurrente-remite de la enfermedad (EMRR). No hay recomendaciones uniformemente aceptadas sobre qué pacientes con un primer brote es recomendable tratar, aunque parece razonable iniciar precozmente el tratamiento en pacientes con mayor riesgo previsible de recaer considerando aspectos clínicos (tipo de afectación), de neuroimagen (número de lesiones en RMN) y la presencia de otros factores pronóstico. En ciertos pacientes puede ser suficiente realizar un seguimiento a corto plazo con el apoyo de la RMN para detectar de forma precoz la presencia de nueva actividad subclínica que determine la necesidad de tratamiento.

Los pacientes de nuevo diagnóstico de EMRR o reactivación de la enfermedad (con brote o actividad en RMN en el último año) son candidatos a cualquiera de los medicamentos que, en base a evidencias sólidas, se incluyen en el grupo de primera línea; la decisión de uno sobre otro se basará principalmente en el perfil de seguridad y características individuales (edad, sexo, embarazo, comorbilidades, preferencias de pauta posológica, etc.). De forma excepcional, según indicaciones de la EMA, en pacientes con formas clínicas muy agresivas pueden tratarse en primera línea con fingolimod, natalizumab o alemtuzumab, pese a que ninguno de ellos se ha estudiado específicamente en ensayos clínicos con ese tipo de poblaciones.

Una vez instaurado el tratamiento puede ser necesario un **cambio de medicación** por eventos adversos –clínicos o analíticos– graves, pudiendo pasar a un fármaco de distinto grupo farmacológico, aunque no se recomienda pasar de uno por vía parenteral a otro por vía oral en pacientes con buena tolerabilidad o sin evidencia de actividad patológica. Tal cambio de tratamiento por otro fármaco de distinto mecanismo de acción también debe valorarse ante sospecha de ineficacia (requiere un plazo mí-

nimo de 6-12 meses), por la presencia de brotes o por nueva actividad en neuroimagen, siendo recomendable no demorarlo para atenuar el posible daño sobre el SNC. En ese caso y cuando la respuesta es subóptima (con afectación de la discapacidad según la escala EDSS), se recomienda pasar a un fármaco de segunda línea: natalizumab, fingolimod o alemtuzumab; la elección entre éstos depende de diversos factores (gravedad, comorbilidades o presencia de anticuerpos contra el virus JC), pero no se dispone de estudios comparativos que orienten a una recomendación concreta⁹.

Previamente a la autorización de alemtuzumab, los casos de pacientes con EMRR refractarios a fingolimod o natalizumab hacían posible considerar otros medicamentos sin aprobación oficial (*off label*), como algunos monoclonales sobre los que hay experiencia de ensayos de fase 2 y están disponibles para otras indicaciones, como el rituximab. Por último, en quienes presentaban formas agresivas de EM sin control, podía valorarse otras alternativas que incluían fármacos como la mitoxantrona, inmunosupresores clásicos como la ciclofosfamida o el auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos. No obstante, la reciente disponibilidad de ocrelizumab puede hacer cambiar estas recomendaciones.

TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS

Como complemento de la terapia de la esclerosis múltiple propiamente dicha, se utilizan diferentes tratamientos sintomáticos para controlar o paliar algunos de los síntomas más molestos o discapacitantes asociados a la patología.

DISCAPACIDAD PARA CAMINAR

Desde el punto de vista de los tratamientos sintomáticos, el fármaco más relevante es la **fampridina** (Fampyra®), un bloqueante de canales iónicos de potasio (K⁺) dependientes del voltaje que limita la fuga de iones potasio a través

de dichos canales en los axones desmielinizados de los pacientes con EM, de forma que consigue prolongar la repolarización e intensificar el potencial de acción en las neuronas afectadas y, con ello, mejora algunas de las funciones neurológicas perturbadas en estos pacientes, particularmente la marcha en pacientes adultos. Ha sido autorizada como tratamiento para mejorar la marcha en pacientes adultos con EM con discapacidad en la marcha (EDSS 4-7).

Los ensayos clínicos encontraron una mejora estadísticamente significativa de la velocidad de marcha con la fampridina; en concreto, un 31% de los paciente mejoraba dicha velocidad

⁹ Es común iniciar fingolimod en pacientes con anticuerpos contra el virus JC (y sin comorbilidades que puedan incrementar el riesgo

de este fármaco) y natalizumab cuando no son portadores de esos anticuerpos.

en una magnitud de al menos un 20%, frente a un 13% con placebo. Aunque esta diferencia es estadísticamente significativa, no está claro que la prueba utilizada para determinar la eficacia de la fampridina (prueba cronometrada de marcha sobre 25 pies) tenga una relevancia clínica real. Ciertamente, es cuestionable traducir un pequeño aumento de la velocidad de la marcha en un trayecto muy corto (7,6 metros) como una mejora de la capacidad de los pacientes con EM para caminar, tanto en términos de incremento de la distancia máxima soportada como del nivel de calidad de la marcha (grado de coordinación psicomotriz, equilibrio, etc.). Este parámetro es, sin embargo, defendido por algunos expertos como clínicamente relevante y como una variable objetiva que permite establecer la utilidad de un tratamiento e, incluso, es propuesta como referencia en este tipo de ensayos clínicos.

Sea como fuere, el fármaco produce un efecto cuantitativamente modesto, que solo se manifiesta en aproximadamente un tercio de los pacientes (respondedores). Su perfil de toxicidad, aunque complejo, no parece presentar riesgos especialmente graves, pero tampoco hace recomendable su utilización indiscriminada en cualquier paciente con EM que presente alteraciones en su capacidad para caminar. De hecho, es recomendable limitar la utilización inicial de la fampridina en los pacientes a 2 semanas, periodo requerido para determinar su estatus respondedor y, consecuentemente, la continuidad o no del tratamiento.

Conviene subrayar que en España más del 60% de los pacientes con EM evidencia un deterioro de la movilidad, que aparece en todos los tipos de esclerosis, incluso en etapas tempranas (un 42% de los pacientes con una antigüedad de diagnóstico de ≤ 5 años reportan dificultades en la marcha y un 53% pérdida de equilibrio) y dos de cada tres pacientes consideran que su vida familiar se ve significativamente afectada por sus problemas de movilidad. Atendiendo a estas consideraciones y a que hasta la introducción de fampridina en 2012 no había ningún medicamento en la Unión Europea autorizado para paliar –aunque sea de forma modesta– las limitaciones de la marcha en pacientes con EM, se debe reconocer su aportación al arsenal terapéutico.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) decidió en primera instancia autorizar el fármaco de forma condicional, pero los resultados de ensayos clínicos con periodos de seguimiento mayores han confirmado el beneficio clínico prolongado aportado por fampridina. Así, en un ensayo controlado por placebo, el fármaco ha mostrado una buena tolerabilidad y una eficacia a largo plazo (que persiste en un periodo de al menos 2 años de seguimiento), con mejoras significativas tanto en la fase abierta como la doblemente ciega en términos de velocidad de la marcha, la resistencia y funcionalidad percibida por los pacientes (aumentos del 11,5-13% en el tiempo necesario para caminar 25 pasos, del 11-12% en el test de marcha durante 6 minutos y de unos 7 puntos en la escala de marcha de EM), con una mayor proporción de pacientes que muestran mejoras del 10 o del 20% en parámetros de la marcha (Filli *et al.*, 2017).

ESPASTICIDAD

La espasticidad (o rigidez muscular) es un trastorno motor caracterizado por un incremento dependiente de la velocidad de los reflejos de extensión tónicos (tono muscular), con reflejos tendinosos exagerados, que resulta de la hiperexcitabilidad del reflejo de extensión, como un componente del síndrome de la neurona motora superior. Constituye un problema importante para alrededor del 60-80% de los pacientes con EM, dado que reduce la movilidad, hace que el desplazamiento sea más difícil, se asocia a espasmos musculares dolorosos y a debilidad, y predispone al desarrollo de contracturas; aunque la espasticidad puede producirse en cualquier extremidad, es mucho más común en las piernas. Hasta un 40% de los pacientes con EM presentan niveles de espasticidad moderados (afectación frecuente de las actividades cotidianas), graves (necesidad de modificarlas) o total (las impide completamente), hasta el punto de hacer completamente dependiente al paciente de cuidadores.

Grosso modo, las opciones terapéuticas que han mostrado eficacia para mitigar la espasticidad en pacientes con EM incluyen la administración de **miorrelajantes de acción central** (baclofeno oral, tizanidina, diazepam, nabiximoles, baclofeno intratecal) o **periférica** (toxina botulínica A) y **fármacos útiles en el dolor**

neuropático (gabapentina, carbamazepina o pregabalina).

Los fármacos más ampliamente utilizados son el **baclofeno** y la **gabapentina**; en los cuadros refractarios o de intolerancia a estos últimos se recurre a una amplia gama de medicamentos, entre los que cabe destacar al **diazepam** y la **tizanidina**, e incluso combinaciones de estos últimos, así como diversos agentes antiepilépticos (además de la gabapentina y del diazepam). Los cuadros más complejos y refractarios pueden llegar a requerir la **administración intratecal de baclofeno o de fenol**. El uso de **toxina botulínica** solo se acepta, con carácter excepcional, en cuadros de hipertonía o espasticidad relativamente localizada. En cualquier caso, la eficacia y la tolerabilidad de estos agentes antiespásticos en la EM no está demasiado contrastada en ensayos clínicos controlados y ello impide disponer de pautas terapéuticas bien fundamentadas.

Mención especial merecen los llamados **nabiximoles** (Sativex®), término bajo el cual se conoce a un extracto de cáñamo indiano (*Cannabis sativa*) que incluye varios derivados cannabinoides, fundamentalmente **tetrahidrocannabinol** (THC) y **cannabidiol** (CBD). Este compuesto desarrolla efectos antiespásticos, reduciendo la rigidez de las extremidades y mejorando la función motora, por lo que ha sido oficialmente autorizado como tratamiento adicional para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada a grave debida a EM que no hayan respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que hayan mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante el periodo inicial de prueba del tratamiento.

El mecanismo antiespástico de los nabiximoles no ha sido dilucidado en términos precisos, aunque parece que podría depender de la adición de varios procesos, tanto a nivel central como periférico. En este sentido, tanto el THC como el CBD son agonistas de los receptores de cannabinoides (CB), de los cuales se han identificado dos tipos –CB₁ y CB₂– que se diferencian en el modo de transmitir la señal y en su distribución tisular. En ambos receptores¹⁰ (acoplados a proteínas G) su activación da lugar a una inhibición de la adenilciclasa, lo que impide la conversión del ATP a AMP cíclico (AMPC).

No todos los pacientes con espasticidad asociada a la EM son susceptibles de aprovechar el potencial terapéutico de los nabiximoles. De hecho, en el principal ensayo pivotal conducente a su autorización se comprobó que menos de la mitad (42%) de los pacientes son susceptibles de mostrar una respuesta con beneficio clínico. Y ni tan siquiera estos últimos experimentaron un mejora adicional importante con respecto al placebo (apenas 0,84 puntos sobre una escala de 11) al continuar el tratamiento durante 12 semanas más. No obstante, esa –ligera– superioridad sobre el placebo parece mantenerse durante varios años.

El perfil toxicológico de nabiximoles está dentro de lo farmacológicamente esperado de los derivados del cannabis, aunque los efectos adversos son en su mayoría de carácter leve y transitorio. Los más comunes son mareos, fatiga, somnolencia, náuseas y sequedad de boca. No parece que exista riesgo significativo de síndrome de abstinencia tras la suspensión repentina del tratamiento ni se han descrito por el momento casos de abuso asociados al fármaco (Cuéllar, 2011b).

¹⁰ La activación de los receptores CB₁ da lugar a los típicos efectos sobre la circulación y la *psique* tras el consumo de cannabis, mientras que la de los CB₂ no los produce. Los CB₁ se encuentran principalmente en las neuronas del cerebro, médula espinal y sistema nervioso periférico, pero también están presentes en glándulas endocrinas y salivales, leucocitos, bazo, corazón y ciertas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal. Hay una elevada concentración de receptores CB₁ en las terminaciones nerviosas centrales y periféricas, donde inhiben la liberación de otros neurotransmisores, protegiendo así al sistema nervioso contra la sobre-activación o sobreinhibición provocada por éstos. Es especialmente

relevante su abundancia en las regiones del cerebro responsables del movimiento (ganglios basales, cerebelo), del procesamiento de la memoria (hipocampo, corteza cerebral) y de la modulación del dolor (ciertas partes de la médula espinal, sustancia gris periacueductal). Por el contrario, los receptores CB₂ se encuentran principalmente en las células inmunitarias, entre ellas los leucocitos, el bazo y las amígdalas. Una de las funciones principales de los receptores CB en el sistema inmunitario es la modulación de la liberación de las citocinas, responsables de la inflamación y la regulación del sistema inmunológico.

En resumen, el Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología publicó en 2013 un documento de consenso sobre el tratamiento de la espasticidad

en la EM en el que se planteaba el algoritmo de tratamiento que se muestra en la [Figura 10](#)

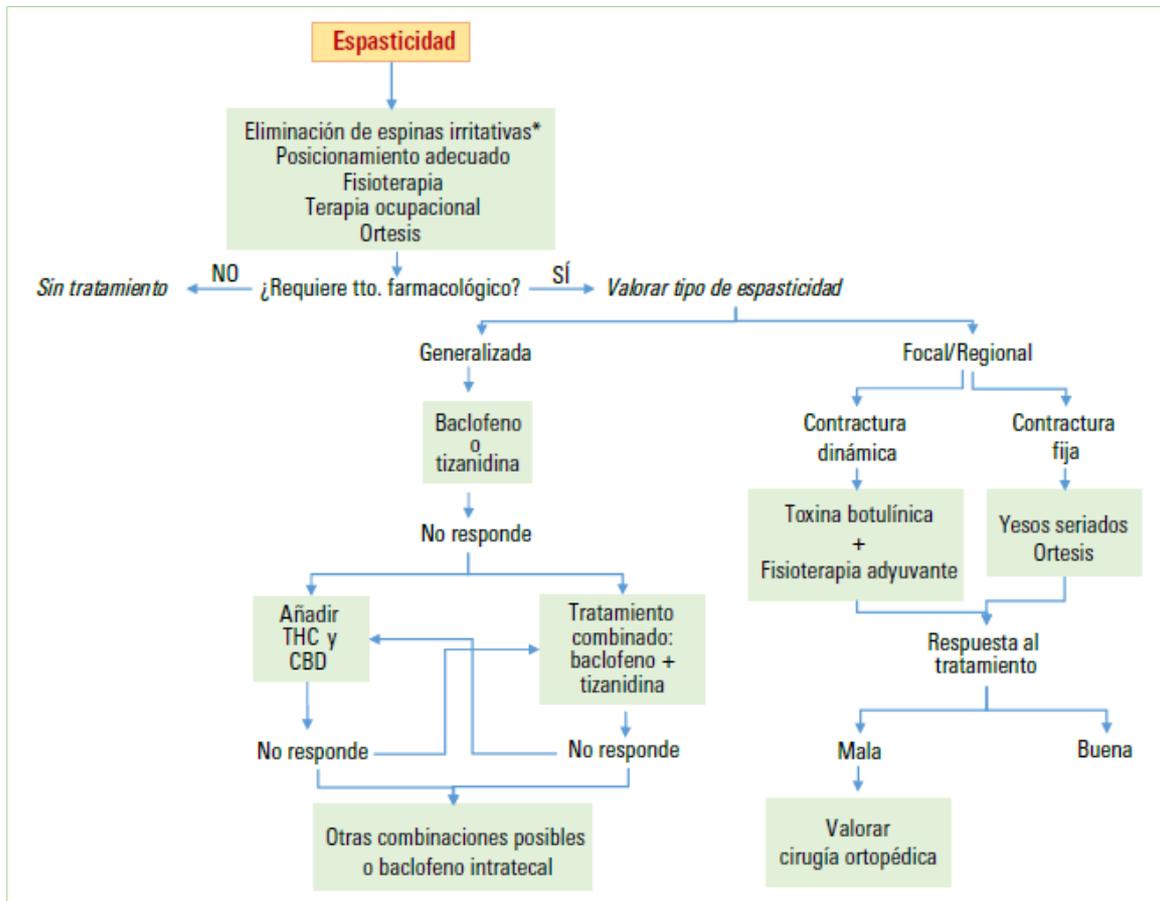


Figura 10. Algoritmo de tratamiento de la espasticidad en esclerosis múltiple. Modificado de Oreja-Guevara *et al*, 2013.

* Las espinas irritativas serían factores desencadenantes de espasticidad: problemas vesicales, fatiga, temperaturas extremas, dolor o malestar, problemas emocionales, etc. CBD: cannabidiol; THC: tetrahidrocannabinol.

OTROS SÍNTOMAS

También están típicamente asociados a la esclerosis múltiple otros síntomas que requieren tratamiento específico, entre los que destacan (Fernández del Pozo *et al*, 2018):

- > **Temblores:** tiene un carácter predominantemente postural o de acción, manifestándose en un 25-60% de los pacientes con EM. Este síntoma, que puede ser gravemente discapacitante y embarazoso para los pacientes, es difícil de manejar. La **isoniazida** en alta dosis, la **carbamazepina** y el **propranolol** pa-

recen proporcionar algún alivio, pero la evidencia de su eficacia es muy limitada, mientras que los cannabinoides no parecen ser eficaces en absoluto. Algunos datos sugieren que se podrían conseguir resultados aceptables con la *talamotomía estereotáctica* o la *estimulación talámica*. Asimismo, la fisioterapia, y el enfriamiento del miembro tembloroso pueden lograr alguna mejora funcional, si bien este síntoma de la EM sigue siendo un reto importante y una necesidad no cubierta.

- > **Fatiga:** afecta a la mayoría de los pacientes con EM. Para su manejo, la educación al paciente respecto a su enfermedad y

cómo afrontar la limitación, junto con la práctica del yoga y el entrenamiento aeróbico de resistencia, parecen ser opciones beneficiosas para mantener la funcionalidad. En España no hay ningún fármaco autorizado para el tratamiento de la fatiga asociada a la EM, pero el NICE de Reino Unido recomienda la administración de **amantadina** y **modafinilo**, que podrían suponer una buena opción. También se han usado *off label* algunos antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (fluoxetina, sertralina, etc.).

> **Dolor**: el dolor crónico disestésico es uno de los más frecuentes y el tratamiento de elección es la **amitriptilina**. También se han utilizado antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina, carbamazepina, gabapentina, baclofeno o topiramato.

> **Trastornos urológicos**: el síndrome irritativo se combate con medicamentos anti-

colinérgicos o bien antidepresivos tricíclicos asociados a anticolinérgicos, mientras que el síndrome de retención urinaria (disfunción vesical) se puede tratar con antiespasmódicos urinarios (oxibutinina, tolterodina) o análogos de vasopresina (desmopresina). La retención urinaria en etapas posteriores se abordará –en caso necesario– mediante sondaje.

> **Disfunción sexual**: es un síntoma difícil de tratar. En pacientes varones con disfunción eréctil se ha probado con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y, en particular, con **sildenafil**, con resultados no muy convincentes; la disfunción sexual femenina es aún más compleja de tratar y no ha respondido a los inhibidores de la fosfodiesterasa-5.

> El tratamiento con interferón beta o acetato de glatirámico ralentiza la evolución del **déficit cognitivo**, mientras que donepezilo o memantina pueden ser útiles en fases avanzadas de la enfermedad.

EL FUTURO DEL TRATAMIENTO...

Diversos avances en la **inmunoterapia específica** están poniendo el foco sobre las **células T reguladoras** (Th), como una prometedora diana para la intervención terapéutica en autoinmunidad. En esta línea, un grupo de investigadores (Sheng *et al.*, 2014) ha descrito un tipo de células T del sistema inmunitario, las células Th-GM, que desempeña un papel crucial en el SNC y en la patogénesis de la inflamación neuronal. Se ha comprobado que la proteína STAT5, un miembro de la familia de proteínas STAT¹¹, programa las células Th-GM e inicia la respuesta inmunitaria frente a un autoantígeno en reacción a una señal de la interleucina-7 (IL-7), causando inflamación, patogénesis y daños en el SNC. Por este motivo, el bloqueo de la IL-7 o de la proteína STAT5 podría beneficiar terapéuticamente a los pacientes con EM.

Aunque aún no se ha conseguido su expansión *in vivo*, la liberación sistémica de nanopartículas recubiertas con péptidos relevantes en patologías autoinmunes unidos al complejo principal de histocompatibilidad de tipo II dispara la generación y expansión de células T reguladoras CD4+ antígeno específicas en diferentes modelos murinos de experimentación. Por ejemplo, en ratones humanizados con linfocitos de pacientes, estos nanofármacos promueven la diferenciación de las células T autorreactivas en células T reguladoras (Th) de tipo 1, con una acción supresora sobre las células presentadoras de antígeno cargadas con autoantígeno, y conduce a la diferenciación de las células B reguladoras supresoras de la enfermedad sin afectar a la inmunidad sistémica.

¹¹ Los miembros de la familia STAT, en presencia de citocinas y de factores de crecimiento, son fosforilados por un receptor asociado a

tirosina cinasas, formando dímeros que se translocan al núcleo celular donde actuarán como activadores de la transcripción.

Asimismo, el mejor conocimiento de la fisiopatología de la EM está abriendo nuevas vías como la **remielinización** (que podría suponer la cura de la enfermedad), actuando a distintos niveles sobre la diferenciación y maduración de las células precursoras de oligodendrocitos formadores de mielina. Por ejemplo, se han producido grandes progresos en las aplicaciones experimentales y clínicas de la terapia celular somática, utilizando células madre como candidatos potenciales para la terapia regenerativa para muchos trastornos neurodegenerativos, incluyendo la esclerosis múltiple. Las células madre mesenquimatosas (*mesenchymal stem cells*, MSC) y células precursoras derivadas de células madre pluripotentes inducidas (*induced pluripotent stem cell*, iPSCs), han mostrado su capacidad para modular la respuesta autoinmune en el sistema nervioso central y promover la remielinización endógena y el proceso de reparación, en varios modelos animales (Xiao *et al.*, 2015).

Son también diversos los fármacos “de síntesis química” que han alcanzado fases de experimentación clínica, a pesar de que aún no estén autorizados para el tratamiento de EM. Por ejemplo, la **simvastatina**, al igual que otros hipolipemiantes inhibidores de la HMG-CoA reductasa, tiene efectos pleiotrópicos neuromoduladores y neuroprotectores, no ligados a la reducción de las tasas de lípidos plasmáticos, motivo por el cual ha sido estudiada por su potencial interés en patologías neurodegenerativas. En este sentido, un ensayo clínico doblemente ciego desarrollado en Gran Bretaña (Chataway *et al.*, 2014) incluyó 140 pacientes adultos (18-65 años) con EM secundariamente progresiva que fueron asignados aleatoriamente a recibir un tratamiento con 80 mg/día de simvastatina o placebo. Los resultados mostraron que la tasa media anualizada de atrofia cerebral fue significativamente inferior en los pacientes tratados con simvastatina (0,29%) que con placebo (0,58%). La diferencia ajustada entre ambos valores fue de -0,25% (CI_{95%} -0,42 a -0,09; p= 0,003), lo que supone una reducción significativa del 43%. El tratamiento con simvastatina fue bien tolerado, sin diferencias sustanciales en la proporción de pacientes con eventos adversos graves (20% vs. 13%). Un análisis secundario de los datos de ese estudio clínico (Chan *et al.*, 2017) ratificó la eviden-

cia de un efecto positivo de la simvastatina sobre la función del lóbulo frontal y la medida de la calidad de vida y funcionalidad física en pacientes con EM, confirmando el potencial de este fármaco en la EM.

El **siponimod**, un modulador selectivo de los receptores 1 y 5 de la esfingosina 1-fosfato (S1P), análogo del fingolimod, acaba de recibir una opinión positiva por parte de la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con EM secundaria progresiva (EMSP) con enfermedad activa evidenciada por brotes o por actividad radiológica en imagen. Si bien no ha sido aún autorizado en Europa (sí fue autorizado en marzo de 2019 por la FDA estadounidense) es previsible que próximamente esté disponible, pues en fases experimentales ha demostrado que es capaz de atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica y modular los procesos neurobiológicos a través de receptores S1P1 y S1P5 en astrocitos y oligodendrocitos. Es bien conocido que en la EM remitente-recidivante, la modulación del receptor S1P reduce la acumulación de deterioro neurológico y retrasa la progresión de la atrofia cerebral.

Los datos clínicos que respaldan la opinión positiva de la EMA derivan de un estudio pivotal de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con EMSP. Los resultados mostraron que el fármaco redujo significativamente en un 21% el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada a los 30 meses (frente a placebo) y retrasó el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses (26% frente al placebo). Además, en el subgrupo de pacientes con enfermedad activa, los resultados demostraron que el tiempo hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada a 3 y 6 meses se retrasó significativamente en un 31% y 37%, respectivamente, con siponimod en comparación con placebo, y la tasa anual de brotes se redujo en un 46%.

En definitiva, es previsible que las mejoras en la terapéutica y la innovación farmacológica permitan en un futuro próximo que asistamos a una mejora del pronóstico de la esclerosis múltiple, planteándose aún la incertidumbre de la posibilidad real de obtener un tratamiento curativo frente a esta patología neurodegenerativa crónica.

PREVENCIÓN

Como se ha sugerido, la etiología de la esclerosis múltiple no es del todo conocida, con intervención de factores de riesgo genéticos y factores ambientales. Por lo tanto, las estrategias profilácticas que se puedan plantear en aras de la prevención de la patología solo permiten sugerir una eficacia relativa.

La prevención primaria de la esclerosis múltiple debe dirigirse a la evitación/atenuación de aquellos factores de riesgo evitables y al aumento o potenciación de los factores ambientales que se han sugerido como protectores. En base a la evidencia disponible (Ascherio *et al.*, 2016), se puede recomendar como **medidas preventivas** básicas las siguientes:

- > **Cesación en el hábito tabáquico**, pues se ha demostrado que los fumadores tienen hasta un 40% de riesgo de desarrollar EM, mayor en hombres que en mujeres y a mayor duración o intensidad del hábito. Se ha sugerido que hasta un 8% de los casos de EM podrían evitarse si se elimina la influencia del tabaco.
- > **Suplementación exógena en casos de deficiencia de vitamina D** (<50 nmol/l de 25-OH-vitamina D); se cree que en esos pacientes el riesgo de desarrollar EM podría reducirse – gradualmente– hasta en un 60% (media del 40%) si se elevan sus niveles de 25-OH-vitamina D, lo cual suele conseguirse con suplementos orales que aporten entre 1.000 y 4.000 UI de vitamina D3/día. A este respecto, se ha propuesto un posible papel protector de una mayor exposición a la luz solar (la cual siempre debe ser moderada y con protección para evitar lesiones cutáneas), posiblemente por los efectos inmunosupresores de la luz ultravioleta.
- > **Evitación de la obesidad en las etapas tempranas de la vida**, que se ha asociado con una duplicación del riesgo de EM. Se cree que hasta un 15% de los casos podrían prevenirse si se evita la obesidad en la infancia. A este respecto, la modificación de hábitos dietéticos con adquisición de una dieta variada y la habituación a un estilo de vida más activo con práctica de ejercicio físico regular pueden ser las recomendaciones principales.

No obstante, quizá el factor de riesgo ambiental sobre el que hay una mayor evidencia de su asociación con el desarrollo de EM es la infección por el virus de Epstein-Barr (EB) (mononucleosis infecciosa). Se estima que más del 90% de los casos de EM podrían prevenirse si existiera una vacuna u otra intervención eficaz frente a la infección por el virus EB, pero en ausencia de las mismas, no se puede plantear por el momento ninguna intervención profiláctica completamente eficaz.

A nivel de prevención secundaria, lo más importante será una **detección precoz** que permita establecer un tratamiento modificador de la enfermedad en etapas tempranas con el objetivo de atenuar la acumulación o progresión de la discapacidad neurológica.

Además, algunos autores han planteado que una serie de hábitos pueden permitir minimizar la afectación de la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con EM. Entre ellos, un adecuado descanso es fundamental para un correcto estado físico; por ello, suele recomendarse cuidar los hábitos de sueño, tratando, en su caso, trastornos del mismo como la apnea obstructiva del sueño. En pacientes con EM leve-moderada, el ejercicio físico regular contribuirá a mejorar la fuerza, el tono muscular, el equilibrio y la coordinación; se plantea que la natación y otros ejercicios en el agua son buenas opciones (para que la temperatura corporal no se eleve demasiado), así como ejercicios de intensidad leve, como caminatas, estiramientos, yoga, etc.

También puede ser eficaz en la atenuación de los síntomas de EM no exponerse a altas temperaturas o usar pañuelos/chalecos de refrigeración o baños fríos (pues los síntomas pueden empeorar cuando sube la temperatura corporal hasta en un 60% de los pacientes y con la eliminación del calor se resuelve habitualmente ese empeoramiento), asegurar una dieta equilibrada y variada (con un aporte suficiente de vitamina D) y la reducción del estrés (mediante distintas técnicas de relajación).

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

La esclerosis múltiple es, por su condición de patología neurodegenerativa todavía sin cura, una entidad clínica de relevancia epidemiológica en la sociedad, y ante la cual el profesional farmacéutico, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, puede jugar un papel relevante en el adecuado asesoramiento y la asistencia sanitaria a los pacientes en el proceso terapéutico. La proximidad y accesibilidad del farmacéutico para el ciudadano permite que pueda ejercer una labor activa a través de los **Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales**.

Por las particularidades de la enfermedad previamente comentadas, la mayoría de pacientes con EM van a estar en tratamiento crónico (principalmente en el ámbito ambulatorio, con posibles periodos de ingresos hospitalarios que puedan coincidir con los brotes agudos), y posiblemente tratados con más de un fármaco, no solo dirigidos a modificar el curso de la enfermedad sino también a paliar diversos síntomas de la misma o incluso para tratar otras enfermedades concomitantes. En ese sentido, y teniendo en consideración que una gran parte de los más de 115 medicamentos autorizados para el tratamiento de la EM (aproximadamente un tercio, fundamentalmente los de administración parenteral¹²) han sido calificados para su dispensación y uso hospitalario, destaca la labor que en la optimización de resultados terapéuticos puede ejercer no solo el farmacéutico comunitario sino también el farmacéutico hospitalario.

En líneas generales, los datos de eficacia y de seguridad de todos los medicamentos con indicación en EM que conocemos a través de los correspondientes ensayos clínicos controlados, proceden de grupos de pacientes estrecha-

mente monitorizados a nivel clínico. Para alcanzar los elevados niveles de eficacia y de seguridad referidos se requiere, en la práctica cotidiana (*vida real*), tratar de proyectar esos controles y hacerlos asequibles y personalizados para cada paciente. Los farmacéuticos, en los dos citados ámbitos (comunitario y hospitalario), pueden colaborar activamente para la consecución de tales objetivos, promoviendo medidas de educación sanitaria y prevención, de mejora de la adherencia a la medicación, ayuda en el seguimiento de los efectos clínicos y adversos, recomendación de estrategias de tratamiento para minimizar los efectos adversos e interacciones medicamentosas, y la facilitación de la disponibilidad de los medicamentos por los pacientes, implicándose en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

Conviene recordar que la oficina de farmacia es el establecimiento sanitario más accesible (con amplitud de horarios y sin necesidad de cita previa), ubicuo y cercano por el que pasan diariamente más dos millones de personas y desde donde se ofrecen más de 182 millones de consejos sanitarios al año. Cuando no se trata de una situación de urgencia o emergencia, para el paciente es más fácil, cómodo y rápido acudir a una oficina de farmacia, abierta durante un amplio horario y con guardias periódicas; todo ello, sin perjuicio de los necesarios controles médicos que cada paciente requiera. De ahí que la red española de más de 22.000 farmacias comunitarias resulta especialmente interesante como centro de divulgación de información rigurosa, adecuado para formar a los pacientes y promover una educación sanitaria que permita mejorar el uso de los fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores y prevenir los problemas relacionados con los mismos, incluyendo la notificación de posibles reacciones adversas.

¹² Prácticamente todos los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) utilizados en el tratamiento de la EM han sido calificados administrativamente para su dispensación exclusiva en los servicios de farmacia hospitalaria, a pesar de que su uso por los pacientes es, en su mayoría, extrahospitalario. Solo cuatro medicamentos (Lemtrada®, Tysabri®, Novantrone® y Ocrevus®) son administrados por vía intravenosa y, en su caso, podría ser conveniente una monitorización continua durante la administración o tras

ésta, lo que justificaría clínicamente la exclusividad de uso intrahospitalario del medicamento. Sin embargo, el resto se trata de medicamentos para administración oral (Aubagio®, Gilenya®, Tecfidera®) o en forma de jeringas precargadas para la administración subcutánea, preparadas para su uso por el propio paciente o por su cuidador (Avonex®, Betaferón®, Copaxone®, etc.), no siendo en muchos casos precisa ninguna monitorización clínica directa y continua durante la administración.

Se describen en detalle, a continuación, las principales **vías asistenciales** de actuación del profesional farmacéutico para con los pacientes con EM.

I. Optimización de la terapéutica farmacológica.

Aunque es evidente que desde los servicios farmacéuticos hospitalarios se puede facilitar –y así se lleva haciendo desde hace mucho tiempo– la optimización del tratamiento (de forma exclusiva en el caso de medicamentos en los que sea conveniente la monitorización continua en un centro hospitalario), es cierto que la oficina de farmacia comunitaria también puede participar activamente en este cometido, incluyendo el propio proceso de dispensación así como un seguimiento estrecho del plan de gestión y de minimización de riesgos de los medicamentos. En última instancia, la farmacovigilancia y el seguimiento farmacoterapéutico desde la oficina de farmacia no es una alternativa al seguimiento clínico directo por parte del médico prescriptor, sino un complemento de este seguimiento, que permite optimizar la gestión del control terapéutico, adaptándose a las necesidades y circunstancias específicas de cada paciente y dándole un valor añadido a los recursos asistenciales sanitarios, tanto en el ámbito público como en el privado.

La optimización del tratamiento con los medicamentos inmunomoduladores e inmunosupresores en EM pasa, en cualquier caso, por una estricta **adherencia al tratamiento**. Lamentablemente, la realidad es que en este tipo de pacientes, dicha adherencia está lejos de ser la adecuada. En este sentido, en una revisión sistemática (Menzin *et al.*, 2013) realizada sobre 24 estudios seleccionados para evaluar las tasas de adherencia a los tratamientos modificadores de la enfermedad en la EM y el impacto de la adhesión sobre los resultados clínicos, la adhesión al tratamiento osciló entre el 41% y el 88%. Las tasas de adherencia de medias ponderadas fueron del 69% para interferón beta-1a intramuscular una vez a la semana, del 64% para el interferón beta-1b subcutáneo cada dos días, del 58% para el interferón beta-1a subcutáneo 3 veces a la semana y del 57% para el acetato de glatirámero diario. Se apreció un riesgo mayor de recaída o de progresión de la enfermedad entre los pacientes no adherentes a la

terapia frente a los pacientes adherentes, con resultados estadísticamente significativos.

En España, la situación es similar. Un estudio (Santolaya *et al.*, 2012) recopiló los datos de 543 pacientes procedentes de 39 servicios hospitalarios de farmacia en España, a lo largo de seis meses. El promedio de tiempo de uso de los medicamentos durante el período de estudio fue de 312 días y la media del cumplimiento en este período fue del 61,5% (IC_{95%}: 59,4 a 63,5). Otro estudio (López-Méndez *et al.*, 2013) observacional retrospectivo que incluyó a 975 pacientes tratados en el Hospital Universitario Vall D'Hebron que habían recibido tratamiento en primera línea con interferones o glatirámero entre 2010 y 2011, reveló que la media de exposición al tratamiento era de 13±7 años y el cumplimiento adecuado del tratamiento se situaba en el 85%. De los 975 pacientes, 134 tuvieron que cambiar a un segundo medicamento y 12 pacientes tuvieron que pasar a un tercero, si bien se demostró que el cambio de medicación mejoraba significativamente la adherencia, considerándose como los principales factores que influyen en la adherencia el fármaco seleccionado y la presencia de brotes.

La relación entre falta de adherencia al tratamiento y los resultados terapéuticos fueron igualmente puestos de manifiesto en un estudio transversal y multicéntrico (Saiz *et al.*, 2015), realizado sobre 220 pacientes con EM (91% remitente-recidivante, media de edad de 39,1 años, 70% mujeres y mediana de tiempo en tratamiento 5,4 años). Además del nivel de cumplimiento en el último mes de tratamiento, se evaluó el cumplimiento estacional y las razones para el incumplimiento. El 23% estaba tratado con interferón (IFN) beta-1b subcutáneo, el 21% con IFN beta-1a intramuscular, el 37% con IFN beta-1a subcutáneo y el 19% con acetato de glatirámero. El grado de cumplimiento global fue del 75%, sin diferencias significativas en función del tipo de tratamiento, y no se refirieron cambios estacionales en el 81%. Los pacientes cumplidores presentaban valores significativamente menores de discapacidad y de tiempo de diagnóstico, y mayor satisfacción con el tratamiento y su efectividad. Las molestias y los síntomas pseudogripales fueron las razones más frecuentes para el incumplimiento. La satisfacción y el nivel de calidad de

vida se relacionaron con una menor discapacidad y número de cambios terapéuticos.

Es especialmente importante tener en cuenta que para **aumentar las tasas de adherencia** al tratamiento y de cumplimiento total del mismo, se requiere un enfoque centrado en el paciente que se ocupe de sus necesidades de apoyo social, prácticas y emocionales de los pacientes y las estrategias adaptativas de afrontamiento.

Resulta especialmente relevante vigorizar desde la farmacia hospitalaria, en el proceso de alta de pacientes ingresados, y desde la farmacia comunitaria, ante una dispensación de inicio o de continuación en casos tratados de forma ambulatoria, el comportamiento de colaboración proactiva del paciente. Las estrategias con este fin deben desarrollarse de forma personalizada, con el paciente y la familia (en caso de pacientes pediátricos, ancianos o especialmente vulnerables), fomentando la confianza de los pacientes en los fármacos administrados. Estas estrategias pueden incluir información verbal y escrita, y recursos interactivos, debiendo siempre recordarse que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida del paciente, una falta de control de la enfermedad (con posibles recurrencias), la aparición de nuevos síntomas de discapacidad, y un mayor riesgo de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o incluso de mortalidad. Todo ello, además, puede suponer ingresos hospitalarios y otras intervenciones sanitarias que impliquen ineficiencia del gasto farmacéutico y sanitario.

En España, incrementando la relación de la farmacia hospitalaria con el paciente con EM y desarrollando programas de Atención Farmacéutica, se ha pasado de tener pacientes con un 58% al 90% de satisfacción. La cercanía, la confianza y el recibir información desde la farmacia hospitalaria –por ejemplo sobre efectos adversos con otros tratamientos– mejora la adherencia un 1,2% (llegando al 94%), mejora la satisfacción con la medicación y la calidad de vida de estos pacientes (Calleja, 2014).

Por otro lado, durante el propio proceso de uso de los fármacos modificadores de la enferme-

dad (especialmente en tratamientos prolongados a nivel ambulatorio), un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico**, ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente, permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la farmacoterapia para asegurar la mejor calidad de vida posible de los pacientes. En este sentido, es clave la vigilancia ante signos y síntomas sugerentes de fracaso terapéutico o reacciones adversas, que pueden requerir una urgente modificación del tratamiento.

En este sentido, un estudio retrospectivo de cohortes desarrollado por autores estadounidenses (Tang *et al.*, 2016) incluyó a 1.731 pacientes con EM, de los cuales 1.427 recibieron durante 3 años atención farmacéutica especializada, entendida ésta como un proceso continuo de educación sanitaria al paciente en la dispensación, la monitorización de la adherencia y de la respuesta clínica, la instrucción sobre la técnica de administración en caso de medicamentos por vía parenteral, entre otros. Los resultados revelaron que la atención farmacéutica especializada se asocia con un riesgo menor (22-27% de reducción) de recaída de la enfermedad –específicamente la primera recaída– y un menor número de recaídas: los pacientes que la recibían presentaron una tasa anualizada de recaídas (0,3) menor que quienes no la recibían (0,4).

En definitiva, el farmacéutico comunitario debe estar alerta y ayudar a los pacientes a identificar los efectos adversos y las contraindicaciones más relevantes de los medicamentos usados (Ver **ANEXO 1**), con el fin de comunicárselo al médico responsable del tratamiento para que éste adopte las medidas pertinentes. Es conveniente limitar la utilización de medicamentos a los estrictamente imprescindibles para el tratamiento de la EM, y la administración de cualquier otro medicamento deberá ser cuidadosamente sopesada, habida cuenta de los riesgos derivados de una afectación de la farmacodinamia y farmacocinética normal de los fármacos modificadores de la enfermedad por posibles interacciones farmacológicas; en esta advertencia se incluirían también los medicamentos sin receta médica (algunos de los

cuales pueden conseguirse vía internet) e incluso otras sustancias de abuso.

Muchos de los fármacos modificadores de la enfermedad indicados en EM presentan un perfil complejo de interacciones y, por tanto, es necesario dispensar cualquier medicamento teniendo en cuenta esta circunstancia. Para ello, además de la recomendación de consultar las fichas técnicas autorizadas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las **bases de datos** que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la base de datos del conocimiento sanitario Bot PLUS, que permite, entre otras funcionalidades, la detección de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos comerciales y/o principios activos, para su evaluación a la hora de optimizar los tratamientos.

II. Detección precoz de esclerosis múltiple

El **diagnóstico prematuro** ofrece la mejor oportunidad para el éxito del abordaje terapéutico, pues puede permitir, entre otras cosas, reducir la progresión de la discapacidad neurológica – mediante la administración temprana de fármacos modificadores de la enfermedad– y adoptar medidas no farmacológicas o modificaciones del estilo de vida que minimicen la intensidad de los síntomas (por ejemplo, la cesación del hábito tabáquico o la práctica de ejercicios moderados, como la natación), según lo comentado en el epígrafe de Prevención.

El farmacéutico comunitario es frecuentemente el primer profesional sanitario que entra en contacto con el paciente –en especial, en zonas rurales donde la oficina de farmacia es el único centro sanitario–, por lo cual se encuentra en una situación privilegiada para actuar como agente centinela. Es decir, puede y debe ser capaz de **detectar** de forma precoz **signos y síntomas** sugerentes de esclerosis múltiple para proceder con la **derivación del paciente** al médico de atención primaria que asegure su derivación a Neurología para el diagnóstico definitivo.

A pesar de la potencial variabilidad de los cuadros clínicos de EM (en muchos casos en las fases iniciales de la enfermedad puede no haber síntomas), los farmacéuticos deben identificar aquellos **signos de alerta** que podrían recomendar una consulta al médico para confirmar/descartar el diagnóstico, entre los que destacan los siguientes:

- Dificultades en la movilidad o en la coordinación (trastornos de la marcha).
- Debilidad muscular o fatiga que se intensifica con el calor, la fiebre o el esfuerzo.
- Picor, hormigueo o entumecimiento en la punta de los dedos (parestias), posiblemente acompañadas de dolor (disestesias).
- Trastornos visuales: visión borrosa o doble, distorsión de la percepción de los colores (rojo-verde) o incluso ceguera en un ojo.
- Incontinencia urinaria.

En definitiva, los farmacéuticos pueden y deben asistir a los pacientes y cuidadores en las diferentes etapas en la evolución de la enfermedad (pre-diagnóstico, diagnóstico, atención socio-sanitaria y convivencia con la enfermedad) que aseguren su bienestar integral. En los distintos ámbitos de ejercicio, ejercerán una gran labor en la divulgación de consejos sanitarios que puedan ser eficaces en la prevención, en la maximización del beneficio clínico con la farmacoterapia y de utilidad en el asesoramiento sobre otras terapias no farmacológicas (psicoterapia, fisioterapia, etc.) que puedan mejorar la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- **Aliaga ES, Barkhof F.** MRI mimics of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2014; 122: 291-316. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00012-1.
- **Arruti M, Castillo-Triviño T, Egués N, Olascoaga J.** Tabaco y esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2015; 60: 169-78.
- **Ascherio A, Munger KL.** Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol.* 2016; 36(2): 103-14. DOI: 10.1055/s-0036-1579693.
- **Bustamante R, Sánchez JA.** Protocolo terapéutico de las formas progresivas primarias y secundarias de la esclerosis múltiple. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2015; 11(77): 4656-60.
- **Calleja MA.** I Jornada sobre el abordaje del paciente con Esclerosis Múltiple en el ámbito de la farmacia hospitalaria. Retos presentes y futuros; Madrid, 10 de julio de 2014.
- **Chan D, Binks S, Nicholas JM, Frost C, Cardoso MJ, Ourselin S, et al.** Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16(8): 591-600. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30113-8.
- **Chataway J, Schuener N, Alsanousi A, Chan D, Macmanus D, Hunter K, et al.** Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2014; 383(9936): 2213-21. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62242-4.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Alemtuzumab (Lemtrada®) en esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2015c; 39(381): 194-201.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Cladribina (Mavenclad®) en esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2018; 42(415): 678-84.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2015; 39(384): 452-68.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Fampridina (Fampyra) en esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2013; 37(367): 874-82.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Fingolimod (Gylenia) en esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2011a; 35(349): 1061-9.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Fumarato de dimetilo (Tdecfidera) en esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2015a; 39(380): 73-6.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Nabiximoles (Sativex) en espasticidad asociada a esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2011b; 35(342): 259-66.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Teriflunomida (Aubagio®) en esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2015b; 39(380): 65-72.
- **Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM.** Farmacoterapia de las patologías autoinmunes. En: *Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2018. p. 287-334.
- **Fernández Moriano C.** Ocrelizumab (Ocrevus®) en esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(420): 65-69.
- **Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G.** Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6: CD008933. DOI: 10.1002/14651858.CD008933.pub2.
- **Filli L, Zörner B, Kapitzka S, Reuter K, Lörincz L, Weller D et al.** Monitoring long-term efficacy of fampridine in gait-impaired patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2017; 88(9): 832-41. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003656.
- **Fox RJ, Chan A, Zhang A, Xiao J, Levison D, Lewin JB et al.** Comparative effectiveness using a matching-adjusted indirect comparison between delayed-release dimethyl fumarate and fingolimod for the treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(2): 175-83. DOI: 10.1080/03007995.2016.1248380.
- **García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A.** Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurología.* 2017; 32(2): 113-9.
- **Kantor D, Johnson K, Vieira MC, Signorovitch J, Li N, Gao W et al.** Real-world persistence with fingolimod for the treatment of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2018; 388:168-174. DOI: 10.1016/j.jns.2018.03.018.
- **Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J;** MSCOI Study Group; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 2017; 23(8): 1123-36. DOI:10.1177/1352458517694432
- **La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al.** Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 7: CD009333. DOI: 10.1002/14651858.CD009333.pub2.
- **La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filipini G.** Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD009371. DOI: 10.1002/14651858.CD009371.pub2
- **Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Río J, Vallès M, et al.** Plasma Exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology.* 2009; 73(12): 949-53. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b879be.
- **López-Méndez P, Río J, Pérez-Ricart A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Cardona-Pascual I et al.** Therapy adherence to immunomodulator treatment in patients with multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2013; 56(1): 8-12.
- **Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF et al.** Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2018; 32(9): 813-26. DOI: 10.1007/s40263-018-0541-5.
- **Mantia LL, Vacchi L, Rovaris M, Di Pietrantonj C, Ebers G, Fredrikson S, Filippini G.** Interferon β for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84(4): 420-6. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303291.
- **Martin R, Sospedra M, Rosito M, Engelhardt B.** Current multiple sclerosis treatments have improved our understanding of MS autoimmune pathogenesis. *Eur J Immunol.* 2016; 46(9): 2078-90. DOI: 10.1002/eji.201646485.
- **Martin R, Sospedra M, Rosito M, Engelhardt B.** Current multiple sclerosis treatments have improved our understanding of MS autoimmune pathogenesis. *Eur J Immunol.* 2016; 46(9): 2078-90. DOI: 10.1002/eji.201646485.
- **Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G.** Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (5): CD002127. DOI: 10.1002/14651858.CD002127.pub3.
- **Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW.** Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm.* 2013; 19(1 Suppl A): S24-40.
- **NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke). National Institutes of Health (NIH).** Esclerosis múltiple. Esperanza en la Investigación. 2012. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_multiple.pdf
- **O'Connor PW, Lublin FD, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Freedman MS et al.** Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use. *J Neurol.* 2013; 260(10): 2472-80. DOI: 10.1007/s00415-013-6979-y.
- **Oreja-Guevara C, Montalban X, de Andrés C, Casanova-Estruch B, Muñoz-García D, García I et al.** Documento de consenso sobre la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2013; 57 (08): 359-73.
- **Rosa González ME, Vallejo Hernández R, Gómez González del Tánago P, Ortega Polar E, Santiago Martín-Sonseca G, Panadero Carlavilla FJ.** Esclerosis múltiple. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(420): 34-38.
- **Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA.** Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(5): 767-80. DOI: 10.1185/03007995.2012.681637.
- **Saiz A, Mora S, Blanco J;** en representación de los investigadores del estudio COMPLIANCE. Cumplimiento terapéutico con terapias

modificadoras de la enfermedad de primera línea en pacientes con esclerosis múltiple. Estudio COMPLIANCE. *Neurología (English Edition)*. 2015; 30(4): 214-22.

- **Santolaya Perrín R, Fernández-Pacheco M, Arteché Eguizábal L, Gema Pérez I, Muñoz Muñoz N, Ibarra Barrueta et al.** Adherence to treatment in multiple sclerosis. *Farm Hosp*. 2012; 36(3): 124-9. DOI: 10.1016/j.farma.2011.02.006.
- **Sheng W, Yang F, Zhou Y, Yang H, Low PY, Kemeny DM, et al.** STAT5 programs a distinct subset of GM-CSF-producing T helper cells that is essential for autoimmune neuroinflammation. *Cell Research*. 2014; 24: 1387-402. DOI: 10.1038/cr.2014.154.
- **Tang J, Bailey J, Chang C, Faris R, Hong SH, Levin M, et al.** Effects of Specialty Pharmacy Care on Health Outcomes in Multiple Sclerosis. *Am Health Drug Benefits*. 2016; 9(8): 420-9.
- **Xiao J, Yang R, Biswas S, Qin X, Zhang M, Deng W.** Mesenchymal Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells as Therapies for Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(5): 9283-302.
- **Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D.** Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (4): CD011076. DOI: 10.1002/14651858.CD011076.pub2.

ANEXO I –

Advertencias específicas de los medicamentos inmunomoduladores

Aubagio® (Teriflunomida)

- Puede producir **hepatotoxicidad**. Se debe realizar una prueba hematológica para detectar los niveles de las enzimas hepáticas (transaminasas, etc.) antes de iniciar el medicamento, y repetirse mensualmente a los 6 meses, además de una monitorización para detectar cualquier daño hepático. En caso de problemas graves del hígado, las personas deben dejar de tomar el medicamento inmediatamente.
- Puede provocar **efectos teratogénicos**, incluso hasta dos años después de haber finalizado el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo antes de comenzar este tratamiento y deberán utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras lo esté usando y durante un periodo posterior. Si queda embarazada, debe dejar de tomar el medicamento inmediatamente y someterse a un tratamiento para eliminar rápidamente el medicamento del organismo. Los varones que planean tener hijos deben dejar de tomar el medicamento y someterse a un tratamiento para eliminar el medicamento rápidamente del cuerpo antes de intentarlo.
- Puede aumentar el **riesgo de infecciones**. Se debe realizar un recuento de células sanguíneas antes de comenzar el tratamiento y monitorizar al paciente para detectar posibles infecciones mientras esté bajo el mismo. También debe realizarse un examen para detectar tuberculosis antes de comenzarlo; en caso positivo, no debe comenzarse hasta que el tratamiento para la tuberculosis haya terminado.
- Puede producir **neurotoxicidad**, especialmente en el sistema nervioso periférico (neuropatía periférica); se debe monitorizar para detectar posibles síntomas de neuropatía periférica durante el tratamiento.
- Puede causar **insuficiencia renal aguda** y **elevación de potasio** en la sangre, por lo que la función renal debe ser controlada, particularmente en las personas que tengan síntomas de insuficiencia renal o niveles elevados de potasio antes del tratamiento.
- Puede causar elevaciones en la **presión arterial**; ésta debe ser monitorizada y tratada convenientemente.

Avonex®, Rebif® (Interferón beta 1a)

- Los individuos con historial de **depresión**, de **trastornos convulsivos** o de problemas **cardíacos** deben ser supervisados cuidadosamente mientras usen este medicamento;
- Todos los pacientes deben tener una **prueba de función hepática** al comenzar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces.
- Se recomiendan **pruebas hematológicas periódicas** para comprobar si hay una reducción de eritrocitos, leucocitos o plaquetas
- Se han reportado **reacciones alérgicas** raras pero significativas.

Betaferon®, Extavia® (Interferón beta 1b)

- Los individuos con historial de **depresión** o un **trastorno convulsivo** deben ser supervisados cuidadosamente mientras usen este medicamento.
- Se han reportado **reacciones alérgicas** raras pero significativas.
- Los **sitios de inyección** se deben rotar regularmente debido a que puede haber infecciones en la piel o aéreas de la piel dañadas.

Copaxone® (Glatirámero)

- Aproximadamente, un 16% de las personas tendrán por los menos dos de las siguientes reacciones, inmediatamente tras la inyección: Enrojecimiento de la piel, dolor de pecho, palpitaciones, ansiedad, falta de aire, sensación de ahogo y erupciones pasajeras en la piel. Estos síntomas generalmente desaparecen espontáneamente después de más o menos 15 minutos y no tienen efectos a largo plazo.
- En el **sitio de la inyección** puede haber depresiones permanentes de la piel debido a la destrucción del tejido graso. Además, puede haber áreas dañadas en la piel. Por ello, se recomienda que los sitios de inyección se roten cuidadosamente de manera que no haya un área que sea inyectada más de una vez a la semana.

Gilenya® (Fingolimod)

- Puede causar **bradicardia** tras la primera dosis, por lo que todos los pacientes deben realizarse un electrocardiograma (ECG) antes de la primera dosis, ser monitorizados durante 6 horas tras recibir la primera dosis, con registro del pulso y de la presión arterial cada hora, y tras otras 6 horas repetir el ECG. Si los síntomas cardíacos persisten después de las 6 horas del periodo de observación, se debe mantener a la persona en observación y con monitorización continua por ECG hasta que el problema se resuelva. Cualquier persona con problemas cardíacos debe ser cuidadosamente evaluada antes de comenzar el tratamiento y, en el caso, de que haya tenido un infarto de miocardio, angina inestable, derrame cerebral o peligro de derrame cerebral, u otros tipos de alteraciones cardíacas en los pasados seis meses no debe comenzar el tratamiento.
- Las personas tratadas con **medicamentos antiarrítmicos** no deben tomar este medicamento.
- La **presión arterial** se debe monitorizar durante el tratamiento.
- Debido a que este medicamento reduce los niveles de leucocitos circulantes, se recomienda realizar un recuento de los mismos antes de comenzar el tratamiento.
- Si una persona no ha tenido **varicela**, es recomendable que se vacune contra la varicela antes de comenzar este medicamento.
- Puede afectar a la **función respiratoria**, por lo que cualquier persona que experimente cambios en la forma en que respira debe ser evaluada.
- Se recomienda un **examen de la agudeza visual** antes de comenzar el tratamiento y alrededor de 3 meses después de haber comenzado, para buscar evidencia de inflamación en la mácula del ojo.
- Puede producir **hepatotoxicidad**, por lo que se recomienda realizar una prueba de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

Lemtrada® (Alemtuzumab)

- Antes del tratamiento, se debe determinar si la persona tiene inmunidad adecuada contra el **virus de la varicela zoster** (VVZ). Si la persona no la tiene, debe vacunarse contra la varicela 6 semanas antes de comenzar la medicación.
- Se deben realizar pruebas de la **función tiroidea** antes del tratamiento y cada tres meses hasta completar 48 meses tras la última dosis.
- Se debe realizar un **recuento celular sanguíneo** antes de comenzar el tratamiento y posteriormente con frecuencia mensual hasta completar 48 meses tras la última dosis.
- Se debe evaluar la **función renal** antes de comenzar el tratamiento y luego mensualmente hasta completar 48 meses tras la última dosis.
- Se debe obtener un **examen de orina** con recuento de células antes de comenzar el tratamiento y luego mensualmente hasta completar 48 meses tras la última dosis.
- Se debe realizar un **examen de la piel** antes de comenzar el tratamiento y luego anualmente para monitorizar la aparición de un posible melanoma.
- Una persona que tenga una **infección activa** no debe comenzar el tratamiento hasta que esté controlada.
- Las personas no deben recibir vacunas a base de virus vivos tras un tratamiento con alemtuzumab.

Novantrone® (Mitoxantrona)

- Las personas que usan este medicamento deben realizarse exámenes para evaluar la **función cardíaca** antes de cada dosis y periódicamente después de que el tratamiento haya finalizado.
- No se debe usar en personas con problemas cardíacos preexistentes, **enfermedades hepáticas** y determinados **trastornos hematológicos**.
- Se ha reportado **leucemia mieloide aguda** en algunos pacientes con esclerosis múltiple que habían sido tratados con el medicamento. La leucemia mieloide aguda puede ser fatal.

Ocrevus® (ocrelizumab)

- Las personas en tratamiento con este medicamento están en riesgo de padecer **reacciones relacionadas con la perfusión** (RRP, posiblemente relacionadas con la liberación de citoquinas u otros mediadores químicos). Durante la misma (sobre todo en el caso de la primera perfusión), algunas pueden llegar a ser potencialmente mortales o incapacitantes (por ejemplo, hipersensibilidad aguda o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda), en cuyo caso se debe finalizar la perfusión inmediata y permanentemente y administrar al paciente el tratamiento adecuado. En caso de RRP graves (por ejemplo, disnea o combinación de síntomas como enrojecimiento, prurito, fiebre o dolor de garganta), se debe finalizar la perfusión inmediatamente y administrar al

paciente el tratamiento sintomático, reiniciando únicamente la perfusión toda vez los síntomas se hayan resuelto. En caso de RRP leve-moderadas (por ejemplo, cefalea), puede ser suficiente con reducir la velocidad de administración durante 30 min.

- Por el riesgo de **infecciones** potencialmente graves, se debe verificar el estado inmunitario del paciente antes de la administración de la dosis, ya que los pacientes en un estado inmunocomprometido grave (p.ej. con linfopenia, neutropenia, hipogamaglobulinemia) no deben ser tratados. De igual forma, se debe llevar a cabo la detección del virus de la hepatitis B en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, pues los pacientes con VHB activa no deben recibir tratamiento.
- En EMPP, los pacientes con problemas de deglución tienen un mayor riesgo de neumonía grave por aspiración, en cuyo caso se deben tomar medidas de forma inmediata.
- No se puede descartar el riesgo de **leucoencefalopatía multifocal progresiva** en pacientes con antecedentes de infección por el virus JC y, en caso de sospecha, se debe suspender la dosificación y realizar una evaluación que incluya un control por RMN, preferiblemente con contraste, pruebas confirmatorias de presencia de ADN viral en LCR y repetición de evaluaciones neurológicas.
- Los pacientes deben seguir un cribado de cáncer de mama estándar según las guías locales, ya que no debe administrarse tratamiento en casos de neoplasia maligna activa conocida.
- Ante la posibilidad de que la depleción de linfocitos B pueda alterar la seguridad de la inmunización con vacunas vivas o vivas atenuadas después del tratamiento con este medicamento, no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas durante el tratamiento y hasta que se produzca la repleción de linfocitos B.

Tecfidera® (Fumarato de dimetilo)

- Puede causar **reacciones alérgicas graves**, incluyendo anafilaxia y angioedema tras la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Una persona que tenga cualquiera de estos síntomas debe suspender la medicación y buscar ayuda médica inmediatamente.
- Puede producir **linfocitopenia**, con una reducción media del 30%, que se estabiliza. Los niveles de linfocitos aumentan a las cuatro semanas de suspender la medicación, pero sin recuperar el nivel original. Antes de comenzar esta medicación, se debe hacer un recuento del número de linfocitos y otras células sanguíneas, repitiéndolo cada 6 meses durante el tratamiento y al menos cada 6 a 12 meses tras de haberlo finalizado. Se debe considerar una interrupción del tratamiento si el recuento de linfocitos llega a niveles muy bajos y estos persisten durante seis meses.
- Se debe considerar suspender el tratamiento en cualquier persona que tenga una **infección grave** hasta que la infección se haya resuelto.

Tysabri® (Natalizumab)

- Las personas que usan este medicamento están en mayor riesgo de tener una enfermedad del cerebro rara, generalmente mortal, llamada **leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, en inglés)**. El riesgo es mayor en aquellos pacientes con una duración prolongada del tratamiento con natalizumab (particularmente pasados dos años), haber usado previamente medicamentos inmunosupresores y ser positivo para anticuerpos al **virus JC**. Aquellas personas que tengan anticuerpos positivos, que hayan usado el medicamento por los menos dos años y que no hayan usado previamente un fármaco inmunosupresor tienen un riesgo estimado para PML de menos de 1 por 1000; aquellos que tengan estos tres factores tienen un riesgo estimado de 13/1.000. En individuos que son negativos para este anticuerpo, que no tienen historial de inmunosupresión y que han usado el medicamento durante menos de 2 años, el riesgo estimado es de 1/50.000.
- También están con riesgo de **hepatotoxicidad** (que puede, excepcionalmente, requerir trasplante hepático), incluso desde la primera dosis. Cualquier persona que tenga síntomas relacionados con el daño al hígado, incluyendo ictericia, oscurecimiento no usual de la orina, náusea, cansancio o debilidad y vómito, debe informar a su médico inmediatamente.
- También pueden tener un mayor riesgo de **encefalitis y meningitis de origen herpético**. Por ello, el paciente debe informar de la aparición de fiebre sin causa aparente, dolor de cabeza intenso, cambios en la visión (en particular la sensibilidad a la luz), rigidez en el cuello o cambios en el comportamiento o trastornos cognitivos.
- No se recomienda que el medicamento se use en las personas **inmunodeprimidos** por alguna enfermedad (SIDA, etc.) o que estén usando medicaciones o fármacos que alteren el sistema inmunológico, incluyendo las otras terapias modificadoras de la esclerosis múltiple.