

# MONOGRAFÍAS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE



Avalado por



Sociedad Española  
de Neurología

## ACTUALIZACIÓN EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE 2016

Las manifestaciones aquí recogidas no reflejan necesariamente la opinión sustentada por Bayer.

© *Copyright* 2016 de los autores. Monografía XXI



C/ Rosselló, 335, bajos. 08037 Barcelona  
Telf.: 93 208 05 52 • Correo electrónico: [info@ambosmarketing.com](mailto:info@ambosmarketing.com)  
ISSN: 1885-5520 • Depósito legal: B-25992-2016

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de producción, sin la autorización por escrito de los titulares del *copyright*.

# [ Consejo Editorial ]

Dr. José Carlos Álvarez-Cermeño  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Dr. Txomin Arbizu Urdiain  
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Dr. Rafael Arroyo González  
Hospital Universitario Quironsalud y Hospital Ruber Juan Bravo. Madrid

Dr. Bonaventura Casanova Estruch  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Dr. Óscar Fernández y Fernández  
Hospital Regional Universitario de Málaga

Dr. Guillermo Izquierdo Ayuso  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dr. J. Antonio García Merino  
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

Dr. Xavier Montalbán Gairin  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona  
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEM-Cat)

Dr. José M.<sup>a</sup> Prieto González  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

Dr. Alfredo Rodríguez-Antigüedad  
Hospital Universitario de Basurto. Bilbao

# [ Sumario ]

## Actualización en esclerosis múltiple 2016

### Nueva clasificación de las formas clínicas de la esclerosis múltiple

*Autores: S. Martínez Yélamos, L. Bau Vila, E. Matas Martín*

*Editores: T. Arbizu Urdiain, A. Rodríguez-Antigüedad ..... 7*

### Novedades en epidemiología

*Autora: E. Costa Arpín*

*Editores: G. Izquierdo Ayuso, J. M.<sup>a</sup> Prieto González ..... 29*

### Avances en el diagnóstico y la terapéutica de la esclerosis múltiple. Marco legal

#### Abordaje terapéutico actual

*Autora: I. Moreno Torres*

*Editores: J. A. García-Merino, Ó. Fernández Fernández ..... 55*

#### Marco legal y ético

*Autora: C. Avendaño Solà*

*Editores: J. A. García-Merino, Ó. Fernández Fernández ..... 77*

## { Nueva clasificación de las formas clínicas de la esclerosis múltiple }

Autores: Sergio Martínez Yélamos<sup>1</sup>, Laura Bau Vila<sup>1</sup>, Elisabet Matas Martín<sup>1</sup>

Editores: Txomin Arbizu Urdiain<sup>1</sup>, Alfredo Rodríguez-Antigüedad<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Esclerosis Múltiple "EMxarxa". Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).

<sup>2</sup> Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao

1/ Introducción

2/ Antecedentes

3/ Revisión de la clasificación fenotípica

4/ Limitaciones de la investigación clínica en formas progresivas y aportaciones de la nueva clasificación fenotípica

Bibliografía

## Resumen

---

*En 2014 se publicaron las nuevas recomendaciones para la clasificación de la esclerosis múltiple (EM) en función de su curso clínico, revisión de la anterior versión publicada en 1996. A pesar de que, en general, se decide mantener las bases de la clasificación de 1996, se introducen algunas modificaciones que pueden resultar relevantes. A las formas clínicas básicas se incorporan 2 “modificadores”: actividad de la enfermedad (clínica o radiológica) y progresión de la enfermedad. De esta forma, cada enfermo quedaría definido por la forma clínica básica, la presencia o ausencia de actividad clínica o radiológica (en las formas recidivantes-remitentes y en las formas progresivas) y la presencia o ausencia de progresión (en las formas progresivas). En consecuencia, la forma EM progresiva-recidivante de la clasificación de 1996 desaparece como forma clínica básica y pasa a denominarse EM progresiva con actividad clínica, con o sin progresión. Por otra parte, se considera que los términos EM benigna o EM maligna no son descriptores fenotípicos sino de severidad de la enfermedad, aplicables, con la cautela que se deriva de su utilización en una enfermedad de evolución oscilante y poco predecible, a cualquiera de los fenotipos establecidos. Estos y otros aspectos son comentados en relación con sus justificaciones, su repercusión en la práctica asistencial y sus implicaciones para la investigación clínica.*

## 1 / Introducción

---

En 2014 se publicaron las nuevas directrices para la clasificación del curso clínico de la esclerosis múltiple (EM) en su versión de 2013<sup>(1)</sup>, revisión a su vez de las publicadas en 1996<sup>(2)</sup>. Como en cualquier trabajo de este tipo, basado fundamentalmente en el consenso de un grupo de expertos, destaca su carácter normativo, por lo que es oportuno, en nuestra opinión, revisar las implicaciones que dichos cambios tendrán en aspectos prácticos tanto de la asistencia como de la investigación clínica. No hemos querido que el presente trabajo adopte la forma de una “traducción”. Tampoco de una “edición comentada” del artículo original, por considerarlo innecesario, dada la bibliografía seleccionada que acompaña al artículo, a la cual puede remitirse el lector interesado. Hemos intentado, por una parte, analizar las consecuencias que la nueva clasificación prevemos que tendrá, tanto en la práctica clínica como en la investigación clínica. Pero, además, no nos hemos privado de expresar nuestras opiniones cuando nos ha parecido oportuno, eso sí, intentando argumentarlas, con el ánimo no tanto de polemizar como de crear un clima propicio al debate que consideramos siempre es fructífero en nuestro oficio.

Desde un punto de vista formal, hemos adoptado el esquema del artículo original, intentando diferenciar con claridad los criterios de consenso publicados de nuestra aportación, básicamente dirigida a analizar las posibles repercusiones en el ámbito asistencial y de investigación clínica. Al final hemos dedicado un espacio a comentar las posibles implicaciones de los nuevos criterios de clasificación en el diseño de ensayos clínicos (EC), con especial referencia a los EC en formas progresivas de la enfermedad, al tratarse éste de un aspecto de la máxima relevancia en el momento actual y de una elevada complejidad, hechos ambos que hemos considerado justifican un análisis específico.

## 2 / Antecedentes

---

En 1996, la US National Multiple Sclerosis Society Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis definió, en un trabajo que ha devenido clásico, los subtipos clínicos de la EM<sup>(2)</sup>. Pocos trabajos han aportado tanto como éste al conocimiento de la EM, contribuyendo a la consistencia y la claridad de trabajos posteriores en ámbitos como el estudio de la historia natural o la epidemiología. Por supuesto, este trabajo también contribuyó a clarificar la comunicación con los pacientes y entre la comunidad científica. Y no menor ha sido su utilidad a la hora de aumentar la homogeneidad de los sujetos de estudio en los EC, premisa esencial para poder establecer comparaciones entre ellos y para agregar la información que de ellos se desprende en forma de metaanálisis. De hecho, la necesidad de unificar los criterios para definir las diferentes formas clínicas de la enfermedad se detectó en 1994, a raíz de una reunión de trabajo para discutir aspectos relacionados con el diseño de EC, que, a la vez, requerían de un diseño multicéntrico para alcanzar cifras de

reclutamiento necesarias en un tiempo razonable y de criterios de inclusión bien definidos para dotar de homogeneidad a la muestra. Una vez detectada esta necesidad, se consultó a 215 miembros de la comunidad internacional implicados en la investigación clínica en EM y se tuvo en consideración la opinión de los 125 que respondieron a la encuesta. A pesar de que, en general, los clínicos sabíamos a lo que queríamos referirnos, carecíamos de unos criterios operativos que pudieran ser aplicados con un mínimo de objetividad. Ya en 1996, se reconocía que la ausencia de marcadores biológicos objetivos obligaba a establecer consensos en las definiciones y la terminología utilizadas para describir el curso clínico de los pacientes, así como para determinar los objetivos concretos y facilitar la comprensión por parte de los diferentes investigadores participantes de los criterios de inclusión en los EC. Por su claridad y aplicabilidad en la práctica clínica, los criterios de Lublin 1996 fueron rápidamente aceptados, tanto por los clínicos como por las agencias reguladoras, y, por tanto, incorporados en la práctica de la investigación clínica.

En 1996 se definieron 4 formas clínicas de la EM:

- EM *relapsing-remitting* (EMRR).
- EM *secondary progressive* (EMSP).
- EM *primary progressive* (EMPP).
- EM *progressive relapsing* (EMPR).

Al mismo tiempo, se recomendaba abandonar el término EM crónica progresiva y sustituirlo por términos más específicos como EMSP o EMPP.

## 3 / Revisión de la clasificación fenotípica

En 2011 se constituye The MS Phenotype Group, bajo los auspicios del International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis y **esponsorizado por el European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)** y la US National Multiple Sclerosis Society (NMSS) con el objetivo de revisar la clasificación de los fenotipos clínicos de la EM establecidos por Lublin *et al.* en 1996, a la luz de los avances acontecidos en los ámbitos de la investigación clínica, de la neuroimagen y de los biomarcadores procedentes de fluidos biológicos. Participaron unos 30 especialistas en EM de todo el mundo.

Para dar publicidad a este trabajo se publicaron las conclusiones en el año 2014, con el subtítulo “*The 2013 revisions*”<sup>(1)</sup>.

A continuación, revisaremos y comentaremos las principales conclusiones.

### Retener las bases de las descripciones fenotípicas de 1996, con clarificaciones

Se acordó mantener en lo fundamental la clasificación de 1996, aportando, eso sí, algunas aclaraciones y algunas modificaciones.

No parecía fácil un cambio muy drástico de una clasificación que, además de su simplicidad y utilidad clínica consagradas por el uso, ha sido ampliamente aceptada por la comunidad científica, sin que hayan existido grandes controversias sobre aspectos concretos. Además, como tendremos ocasión de valorar más adelante, tampoco los avances en el campo de la neuroimagen, la neurofisiología o de la biología de marcadores moleculares de líquidos biológicos han sido lo suficientemente contundentes como para provocar un cambio drástico de la taxonomía.

Los autores aclaran, eso sí, que la clasificación de un paciente en un fenotipo clínico es un proceso dinámico que requiere tener en cuenta información actual, retrospectiva y del seguimiento y que puede variar en el tiempo, como resulta evidente en las formas EMSP, que previamente se presentaron como EMRR.

### *Radiologically isolated syndrome y clinically isolated syndrome*

Se comentan a continuación dos entidades clínicas de la EM que han emergido en los últimos años.

#### *Síndrome Radiológico Aislado (RIS)*

El RIS se define como aquella situación en la que hallazgos de neuroimagen incidentales sugieren desmielinización inflamatoria en ausencia de signos o síntomas. Y se decide no considerar al RIS un fenotipo clínico de la EM. Los argumentos a favor de esta decisión son los que siguen: los hallazgos de resonancia magnética (RM) pueden ser inespecíficos, es decir, no es fácil establecer cuáles son los hallazgos de RM que “sugieren desmielinización inflamatoria” y diferenciarlos de los que sugieren otra cosa o no sugieren ninguna entidad concreta. No obstante, también se considera cierto que la presencia de cualquiera de los 3 siguientes aumenta la probabilidad de una eventual EM:

- Lesiones asintomáticas en la médula espinal.
- Lesiones captantes de gadolinio.
- Hallazgos positivos en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Al margen de lo desafortunado de la nomenclatura (llamar “síndrome” a aquello que se define precisamente por la ausencia de signos y síntomas no nos parece muy coherente), el comité acepta que los hallazgos de RM sólo en algunos casos son lo suficientemente específicos como para que impliquen una probabilidad elevada de desarrollo futuro de EM. En nuestra opinión, sería ideal que, en los próximos años, fuéramos capaces de establecer otros fenotipos radiológicos con alta especificidad y valor predictivo como para poder basar en ellos decisiones diagnósticas o terapéuticas en ausencia de signos o síntomas de la enfermedad. Hoy por hoy, si aceptamos que disponemos de tratamientos capaces de retrasar la aparición de discapacidad residual relevante, si aceptamos que hay datos que sugieren la posibilidad de que el tratamiento precoz puede ser beneficioso, no parece haber motivo para no intentar optimizar estrategias encaminadas a establecer un diagnóstico precoz, incluso en estadios presintomáticos. No obstante, en el caso que nos ocupa y hoy en día, la falta de valor predictivo positivo del instrumento de diagnóstico limita la capacidad de intervención precoz.

### *Síndrome Clínico aislado (CIS)*

Aceptado por el comité como forma clínica de EM, definida como la primera manifestación clínica de una enfermedad que muestra características de desmielinización inflamatoria que podría corresponderse con una EM, pero que todavía no cumple criterios de diseminación en tiempo.

Además de la nomenclatura poco precisa, el diagnóstico de CIS también implica un diagnóstico tentativo: confirmamos que un CIS se corresponde con una EM cuando ya ha cumplido criterios de diseminación en tiempo, porque no es fácil en muchas ocasiones hacerlo antes. Esto es así, otra vez, porque no existen criterios lo suficientemente válidos y fiables como para asegurar que un paciente con un CIS presenta un primer brote de EM hasta que no se confirma con un segundo episodio (clínico o radiológico). Dicho de otra manera, sólo sabremos que se trata de la “primera manifestación” y no de la “única manifestación” cuando haya una “segunda manifestación”.

De hecho, existe una proporción importante de CIS que, tras un seguimiento prolongado, no presenta un segundo episodio de la enfermedad. Así, en la serie de Queen Square<sup>(3)</sup>, tras más de 20 años de seguimiento, de los 140 pacientes con CIS que inician el seguimiento, sólo 67 de los 107 que pudieron ser evaluados a los 20 años habían convertido a EM clínicamente definida (habían presentado un segundo brote). En otras palabras, un 37% de los pacientes etiquetados de CIS no había presentado un nuevo brote 20 años después. En la serie del Hospital Universitari Vall d'Hebron<sup>(4)</sup>, según se desprende de sus datos, al final del seguimiento (6,75 años de promedio), alrededor del 59% de los pacientes con CIS analizados no convirtió a EM clínicamente definida y el 48% no cumplió criterios de McDonald 2005. Cuántos de estos CIS no desarrollarán nunca EM es una cuestión que probablemente no sea fácil de responder, pero sí parece que hay datos que sugieren que carecemos de criterios suficientes como para asegurar de forma razonable qué pacientes con un CIS son en realidad EM y cuáles son, en realidad, otras entidades.

Entre los argumentos a favor de reconocer el CIS como una forma clínica de la EM se esgrimen los siguientes:

- Pacientes con un CIS y con lesiones sugestivas de EM en la imagen por RM (IRM) presentan una alta probabilidad de “convertirse” en EM, o sea, de ser en realidad EM. Lo mismo cabría decir de aquellos pacientes con presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el LCR<sup>(4)</sup>.
- Diversos EC han demostrado que el tratamiento de estos enfermos con fármacos utilizados para el tratamiento de la EM retrasa la aparición de un segundo brote (“conversión a EM clínicamente definida”).

Tampoco este hecho debería sorprendernos mucho. Si los llamados fármacos inmunomoduladores son capaces de disminuir la frecuencia de los brotes en pacientes con EMRR, hemos de asumir que son capaces de aumentar el intervalo de tiempo entre brotes consecutivos, porque no deja de ser otra forma de decir lo mismo. Si una intervención determinada es capaz de aumentar el intervalo de tiempo entre 2 brotes consecutivos cualesquiera, lo esperable es que sea también capaz de incrementar el tiempo entre el primer y el segundo brotes. O lo que es lo mismo: “evitar la conversión a EM clínicamente definida” durante un periodo de tiempo dado. Así pues, nada tiene de sorprendente que

estos fármacos sean capaces de retrasar la aparición de un segundo brote en pacientes efectivamente portadores de una EMRR. La cuestión es si somos capaces de diferenciar aquellos CIS que son EM (y, por lo tanto, tratarlos como lo que son) de aquellos que en realidad no son EM. Parece que con los nuevos criterios de McDonald 2010 se ha avanzado en este sentido, permitiendo que pacientes con un único episodio clínico puedan ser etiquetados de EM si la RM craneal inicial es suficientemente demostrativa. Esto reduce el número de pacientes que serán diagnosticados de CIS a la espera de un segundo brote, ampliando la población de pacientes con EM a expensas de pacientes en fases más iniciales o con formas menos agresivas. Pero, al mismo tiempo, se reduce la población de individuos afectados de CIS a expensas precisamente de aquellos con más riesgo de desarrollar una EMRR, por lo que la población actual de CIS presentaría en su conjunto un menor riesgo de “conversión a EMRR” que la población de CIS “histórica”. Ambos efectos son consecuencia del denominado “fenómeno de Will-Rogers”<sup>(5)</sup> y sería deseable reevaluar la validez actual de los conocimientos, tanto a nivel pronóstico como terapéutico, que obtuvimos del comportamiento de los CIS “históricos” para ver si son aplicables a la población de los CIS actuales, que presumiblemente se caracterizarían por presentar un perfil más benigno. Lo mismo cabría decir de la población actual de pacientes con EMRR. En nuestra opinión, en el conjunto de pacientes que a día de hoy serían susceptibles de ser etiquetados como CIS –pacientes con un primer episodio que no cumplen en un primer momento criterios de EM de McDonald 2010<sup>(6)</sup>– podrían incluirse pacientes que en realidad no tienen EM. Y, además, es probable que la proporción que representan estos pacientes sea mayor que la que representaban con anterioridad a la introducción de los criterios de McDonald 2010. Pero, además, resulta que sabemos poco de cómo se comporta este grupo de pacientes actualmente, puesto que la mayor parte de la información sobre su evolución y respuesta a intervenciones terapéuticas la obtuvimos cuando los CIS eran otros CIS. Si los argumentos básicos que han llevado a la aceptación de los CIS como forma clínica de la EM (su tasa de conversión a EM y su respuesta como grupo a tratamientos con eficacia en la EM) resulta que se fundamentan en una información obtenida a través del estudio de “otros CIS”, probablemente no debemos asumirlos cuando tomamos decisiones que afectan a los “CIS actuales”, dado que, como grupo, se trata de enfermos diferentes y, por consiguiente, nadie puede asegurar que su tasa de conversión y de respuesta a tratamientos inmunomoduladores sea equivalente. Además, desde el punto de vista conceptual, si un paciente no cumple criterios actuales de EM, ¿resulta razonable etiquetarlo como una forma clínica de la EM, como se acepta que son los CIS?

El comité argumenta la falta de especificidad del RIS para no incluirlo como forma clínica de EM pero, en realidad, tampoco conocemos mucho acerca de la especificidad de los CIS tal y como los entendemos actualmente.

## Definiendo la esclerosis múltiple secundaria progresiva

El consenso establece que en la EMSP se asiste a una acumulación progresiva de discapacidad tras un curso inicial recidivante. No obstante, se reconocen algunos problemas. Por una parte, la transición entre las formas EMRR y las formas EMSP tiene lugar la mayor parte de las veces de forma gradual. Por otra parte, no existen criterios claros, ni

clínicos, ni radiológicos, ni patológicos o inmunológicos que ayuden a determinar con precisión el momento exacto de la transición. Por consiguiente, el diagnóstico de EMSP se realizará en la mayor parte de los pacientes de forma retrospectiva, después de un periodo de tiempo en el que se asiste a un empeoramiento gradual en el que no siempre se puede asegurar la ausencia de brotes de la enfermedad. Otro factor que también opera es la tendencia de los clínicos a retrasar el momento de etiquetar al paciente como EMSP, hecho éste que conlleva una limitación importante y prácticamente irreversible de alternativas terapéuticas, sobre todo en lo referente a los llamados tratamientos de alta eficacia, asumiendo la máxima de “en caso de duda, a favor del paciente”. Esto conlleva una, hasta el momento inevitable, falta de precisión en la descripción de series de pacientes con EMSP, por no hablar de la falta de precisión a la hora de informar a los pacientes, a menudo angustiados ante la posibilidad de estar iniciando la fase progresiva de la enfermedad. Además, todo esto puede dar lugar en ocasiones a un retraso en la retirada de fármacos utilizados en las formas EMRR pero no indicados en las formas EMSP por haber demostrado falta de eficacia en esta fase de la enfermedad, sometiendo al paciente a incomodidades y riesgos no compensados por beneficio esperado alguno. Por otra parte, se dificulta el reclutamiento en EC orientados a formas EMSP: se favorece la entrada de estos pacientes sólo en fases tardías en las que ya es inequívoca su adscripción al grupo de EMSP, dado que los pacientes en estadios tempranos de formas EMSP, en los que muchos de estos fármacos de acción esencialmente antiinflamatoria tendrían un potencial terapéutico mayor, a menudo no han sido todavía identificados.

### Esclerosis múltiple primaria progresiva

Existen argumentos a favor y en contra de asumir que la EMPP es una entidad nosológica diferenciada de la EMRR-EMSP (Tabla 1).

A nivel genético, no se han detectado diferencias de susceptibilidad genética entre EMRR y EMPP, compartiendo ambas los mismos alelos de riesgo del HLA. Además, hermanos monogigotos pueden desarrollar uno EMRR y otro EMPP. A nivel anatomo-

**Tabla 1.** Similitudes y diferencias fundamentales entre esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) y esclerosis múltiple recurrente remitente-escleritis múltiple secundaria progresiva (EMRR-EMSP)

<b>EMRR y EMPP: ¿una o dos enfermedades?</b>
Imagen por resonancia magnética (IRM) indistinguible
Genética indistinguible
Clínica similar entre EMPP y EMSP
Evolución de discapacidad similar entre EMPP y EMSP
Edad de inicio similar entre EMPP y EMSP
Frecuencia por sexos: no clara predominancia femenina en EMPP
Tratamientos antiinflamatorios: no eficaces en EMPP/EMSP

patológico, el hecho más llamativo que comparten ambas formas progresivas es la aparición de discapacidad a pesar de una escasa actividad radiológica, lo que indicaría que el sustrato patológico de la progresión de la discapacidad estaría mediado por mecanismos inflamatorios o degenerativos no visualizables mediante las técnicas habituales de RM. Aunque a nivel microscópico el patrón IV (oligodendrocitopatía) de Luchinetti parece exclusivo de formas EMPP, no hemos de olvidar que el patrón más frecuente en EMPP es el patrón II (infiltrado de macrófagos, células B y depósito de complemento)<sup>(7)</sup>. A nivel inmunológico, en general, no existen diferencias cualitativas entre las alteraciones detectadas en EMRR y en EMPP. A nivel radiológico, las formas EMPP presentan una distribución de las lesiones similar a las EMRR, si bien podría existir una mayor tendencia a la distribución periventricular en formas EMPP. También a nivel radiológico las formas EMPP presentan una menor actividad inflamatoria (lesiones nuevas en T2 y/o lesiones captantes de gadolinio) que las formas EMRR y EMSP. La evolución de la discapacidad es muy superponible en formas EMSP y formas EMPP (Figura 1). También llama la atención el hecho de que la edad promedio a la que empiezan la progresión las formas EMSP (39,1 años en nuestra serie) coincide aproximadamente con la edad de inicio de las formas EMPP (41,5 años en nuestra serie) (Figura 2), de forma que no es de extrañar que a una edad determinada las formas EMSP presenten una discapacidad mayor que las formas EMPP a la misma edad. Así, en nuestra experiencia, las formas de EMSP alcanzan una discapacidad de EDSS (*expanded disability status scale*) 6, tras una mediana (actuarial) de edad de 45,9 años, y las formas EMPP de 53,9 años (Figura 3). Por otra parte, es

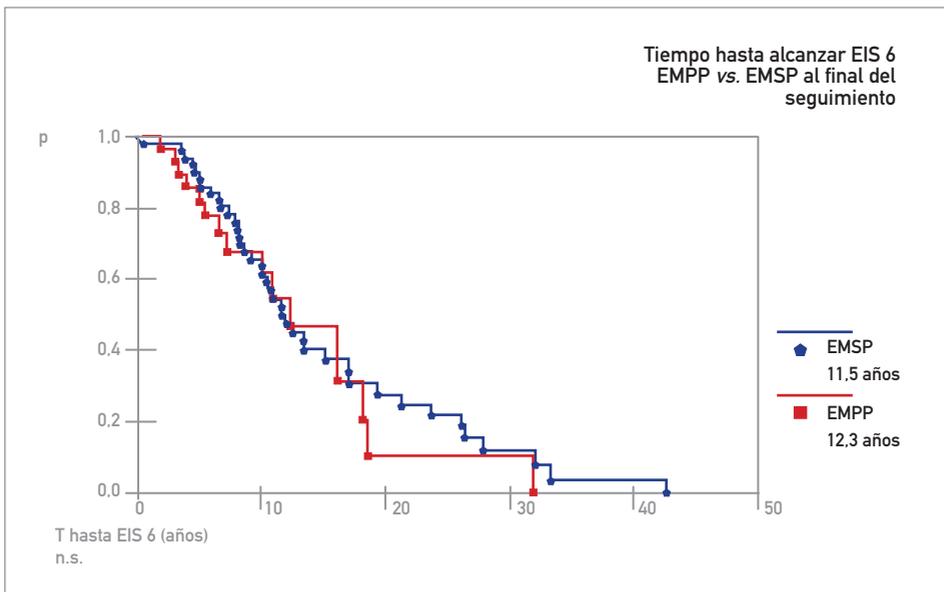
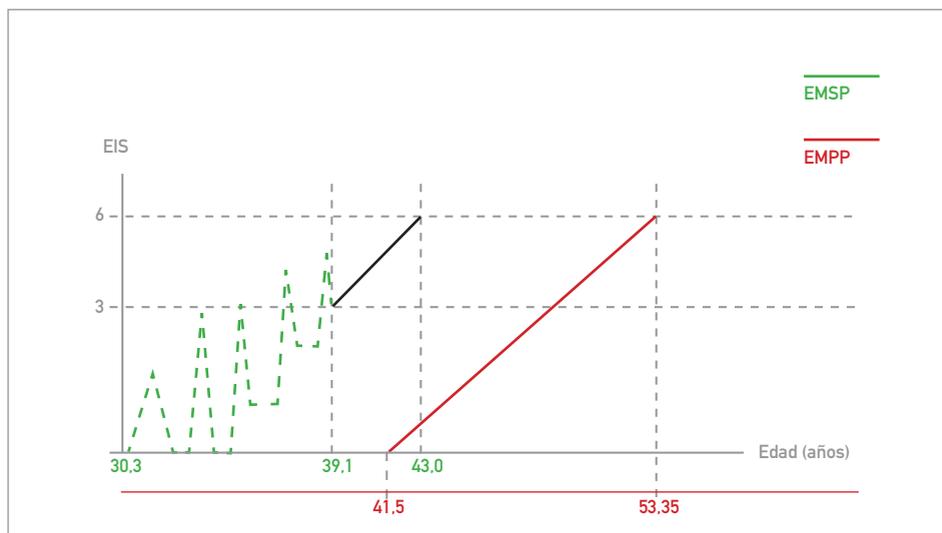
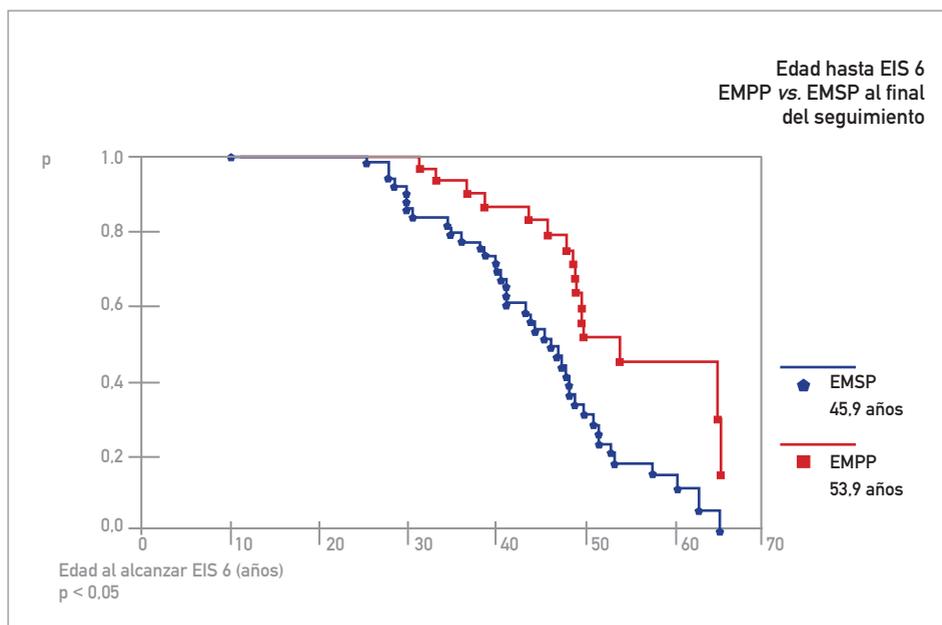


Figura 1. Evolución de la discapacidad en las formas crónicas progresivas. Serie Unitat "EMxarxa". EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva.



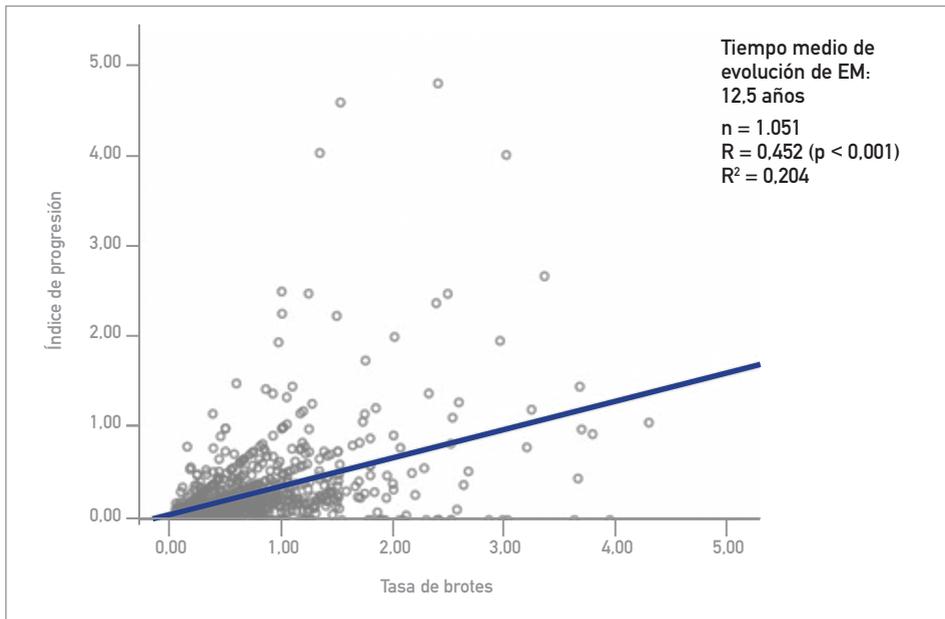
**Figura 2.** Evolución de la discapacidad respecto a la edad de los pacientes en las formas de esclerosis múltiple progresiva. Serie Unitat “EMxarxa”. EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva.



**Figura 3.** Evolución de la discapacidad en las formas crónicas progresivas. Serie Unitat EMxarxa. EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva.

bien conocido que la inmensa mayoría de los fármacos que han demostrado ser capaces de disminuir la frecuencia de los brotes en formas EMRR han demostrado una utilidad menor (o nula) en retrasar la aparición de discapacidad residual en pacientes en fases EMSP y aún menor cuando se aplican a pacientes con formas EMPP. Además, en nuestra experiencia, la variabilidad entre diferentes pacientes en la velocidad de progresión de la discapacidad en las formas EMRR se explica sólo en parte en función de la variabilidad en la frecuencia de los brotes. Así, en un estudio realizado en nuestro centro, se calculó, en 1.051 pacientes con EMRR seguidos durante un promedio de 12,5 años, el coeficiente de determinación entre el índice de progresión y la tasa anualizada de brotes, con un resultado de 0,204 (coeficiente de correlación lineal de Pearson de 0,452;  $p < 0,001$ ) (Figura 4). Dicho de otra forma: si consiguiéramos que todos los pacientes tuvieran la misma tasa anualizada de brotes, la velocidad de acumulación de discapacidad residual todavía variaría en aproximadamente un 80% de lo que lo hace en la actualidad. Por lo tanto, hay datos para suponer que parte de la discapacidad residual acumulada, incluso en formas EMRR, no depende de la frecuencia de los brotes, variable ésta que ha sido seleccionada como objetivo primario en muchos de los EC pivotes en los que se basa la evidencia asumida actualmente para la utilización generalizada de los llamados fármacos modificadores de la enfermedad.

Así pues, el comité asume que las diferencias entre la EMPP y las demás formas de EM son más cuantitativas que cualitativas, más relativas que absolutas, por lo que se acepta la inclusión de la EMPP como fenotipo clínico de la EM.



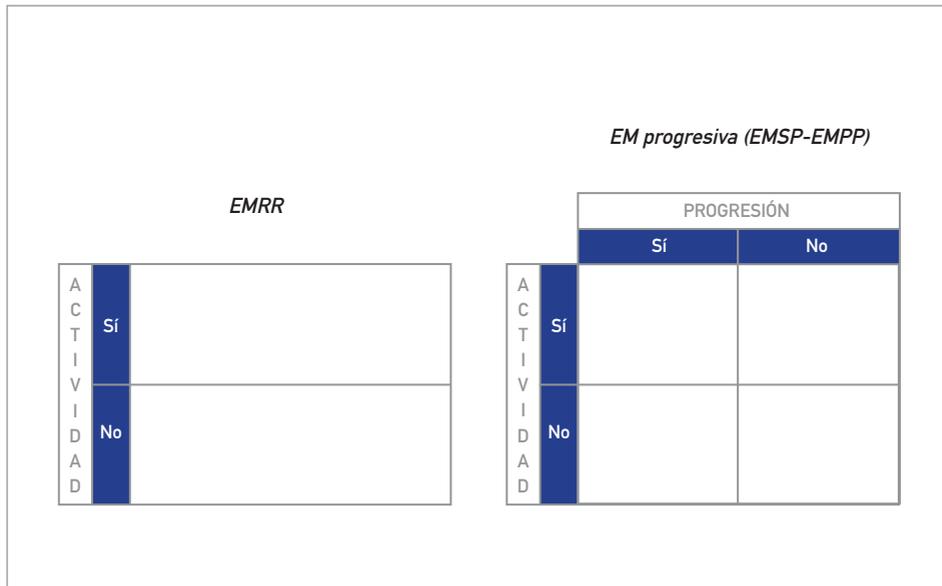
**Figura 4.** Coeficiente de determinación entre tasa anualizada de brotes e índice de progresión en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). Serie Unitat "EMxarxa".

Además, los pacientes con EMPP pueden suponer un excelente banco de pruebas para el ensayo de fármacos cuyo objetivo primario sea retrasar la velocidad de aparición de la discapacidad residual y no tanto disminuir la frecuencia de brotes.

### Modificadores de los fenotipos básicos

Además de la perspectiva histórica o longitudinal que permite diferenciar entre EMRR y EMPP, el comité ha decidido clasificar los enfermos con EM desde una perspectiva transversal o actual. Así, se ha decidido clasificar a los enfermos con EM como formas activas *vs.* no activas y, en otra dimensión, como formas con progresión *vs.* sin progresión. De esta forma, un paciente clasificado como EMRR puede encontrarse en un momento dado en brote o fuera de brote. De forma análoga, un paciente con una forma progresiva de la enfermedad puede encontrarse en un momento dado progresando o en una fase en la que la progresión está estable (**Figura 5**).

Se asume que los fenómenos inflamatorios de la enfermedad pueden encontrarse en curso o ausentes en un momento dado. También se asume que los fenómenos neurodegenerativos (presumiblemente responsables de la progresión de la discapacidad) pueden estar actuando o no actuando durante un periodo de tiempo dado. Y se asume también que esta distinción puede ser relevante en términos de pronóstico, de decisiones terapéuticas o para establecer objetivos y/o subgrupos a nivel experimental en EC.



**Figura 5.** Modificadores de los fenotipos básicos. EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva; EMRR: esclerosis múltiple recurrente remitente.

## Evaluación de la actividad

El comité recomienda evaluar tanto la actividad clínica como la actividad radiológica. Se recomienda una evaluación de la actividad al menos anual de la mayoría de los enfermos con EMRR. También se recomienda una evaluación al menos anual de la actividad clínica en pacientes con EMPP. El comité no alcanzó un consenso a la hora de establecer la periodicidad mínima de la evaluación de la actividad radiológica en pacientes con EMPP. La evaluación de la actividad radiológica periódica se refiere únicamente a la evaluación de estructuras encefálicas, de tal modo que la evaluación de la médula espinal queda fuera de estas recomendaciones.

Se establece que la evaluación de la actividad debe ser referida a un periodo de tiempo concreto, tanto para la actividad clínica como para la actividad radiológica. Así, por ejemplo, debe constatarse: EMRR activa clínicamente/radiológicamente en el último año o EMRR no activa clínicamente/radiológicamente en el último año.

De esta manera, la introducción del fenotipo modificador relativo a la actividad de la EM en formas EMPP hace innecesaria la categoría de EMPR, dado que estos enfermos pasarían a describirse como EM progresiva con actividad (clínica  $\pm$  radiológica, en el caso de los antiguos pacientes con EMPR), por ejemplo, en el último año.

En el caso de aquellos pacientes que no hayan podido ser correctamente evaluados respecto a la actividad o no de su enfermedad, deben ser etiquetados como con “actividad indeterminada” y en ningún caso como “no activos”.

## Evaluación de la progresión

En aquellos pacientes con EM progresiva (EMPP y EMSP), se introduce un modificador del curso de la enfermedad que diferencia a aquellos pacientes que, durante un periodo de tiempo determinado (por ejemplo, 1 año), han presentado evidencia clínica de progresión de la discapacidad independiente de los brotes (“con progresión”) de aquellos que no la han presentado (“sin progresión”).

Se asume, por lo tanto, que la progresión de la discapacidad de las formas progresivas no presenta un curso uniforme, de tal manera que estos pacientes pueden presentar periodos de tiempo en los que la discapacidad no empeora, permaneciendo relativamente estable. Se sugiere una valoración de la progresión objetiva o por historia con periodicidad anual.

Desde el punto de vista conceptual, la cuestión es si en aquellos pacientes en los cuales no hay cambio en la discapacidad objetivada (o por historia) durante un periodo de observación de 1 año podemos asumir que los procesos neurodegenerativos presuntamente implicados en las fases progresivas de la enfermedad no están operando durante dicho periodo de tiempo. Puede cuestionarse si 1 año es un intervalo de observación suficiente, sobre todo en pacientes con puntuaciones elevadas de discapacidad en la EDSS. En otras palabras, habría que cuestionarse si la EDSS (hasta el momento la escala más ampliamente utilizada para la cuantificación de la discapacidad en EM) es suficientemente sensible como para que podamos asumir que aquellos sujetos en los que no hemos podido objetivar cambios en 2 valoraciones separadas por 1 año se encuentren realmente “sin progresión”.

## Empeoramiento “confirmado” en vez de “mantenido”

Se define empeoramiento como el incremento documentado en la disfunción/discapacidad neurológica como consecuencia de brotes o de enfermedad progresiva.

El término “mantenido” se desestima para describir el empeoramiento de la discapacidad residual por 2 razones:

- “Mantenido” implica permanencia en el tiempo, que no puede suponerse en una enfermedad de larga evolución y de carácter oscilante. Este hecho es más evidente desde que disponemos de fármacos de alta eficacia, que nos permiten observar mejorías de la discapacidad considerada residual por su permanencia durante largos periodos de tiempo.

- Es posible “mantener” una puntuación del EDSS a pesar de objetivar empeoramientos de algunos sistemas funcionales, sobre todo cuando dichos empeoramientos coexisten con mejorías en otros sistemas funcionales, por lo que se considera poco apropiado afirmar que la discapacidad se “mantiene”.

Se sugiere el término “confirmado” en forma de “acumulación confirmada de discapacidad” que persiste durante un periodo de tiempo especificado (3, 6 o 12 meses, por ejemplo). Aparentemente, se trata más bien de una modificación terminológica, puesto que no está claro de qué manera esta modificación evitaría en la práctica las 2 motivaciones argüidas para desestimar el término “mantenido”.

No obstante, no se especifica el tiempo que se considera óptimo para “confirmar” un incremento de la discapacidad. A pesar de que existen datos sobre esta cuestión y de que se trata de un aspecto relevante a la hora de diseñar EC focalizados en retrasar la aparición de discapacidad residual, el comité no ha establecido ninguna recomendación al respecto.

## Progresión de la enfermedad

El término “progresión” quedaría reservado para denotar el empeoramiento de la discapacidad que acontece en pacientes con EM progresiva de forma independiente de los brotes. Se recomienda, por lo tanto, no usar el término “progresión” para denotar el empeoramiento de la discapacidad secundario a las secuelas de los brotes (fundamentalmente en pacientes con EMRR) ni para denotar la transición desde las fases EMRR a fases secundariamente progresivas de EM.

No resulta fácil *a priori* aceptar que un paciente que “progresa” pueda ser al mismo tiempo “inactivo”. El propio comité reconoce que se podría considerar la progresión como un signo de actividad pero, a pesar de ello, recomienda diferenciarlas “conceptualmente”.

Es de agradecer la clarificación que consideramos en extremo necesaria, puesto que en tiempos recientes el uso del término “progresión” había dejado de tener un significado unívoco, lo que aumentaba la confusión en la comunicación con los pacientes y entre la comunidad científica.

## Actividad en resonancia magnética

Se consideran indicativas de actividad radiológica tanto la aparición de lesiones que capten gadolinio en T1 como la presencia de lesiones en T2 nuevas o que hayan aumentado de tamaño de forma inequívoca.

No se consideran de utilidad clínica a estos efectos:

- Pérdida de volumen cerebral.
- Evolución de agujeros negros.
- Imágenes de tensor de difusión.
- Imágenes de transferencia de magnetización.

Tampoco se considera útil a estos efectos la OCT (*optical coherence tomography*).

La relevancia clínica de la actividad en resonancia en ausencia de actividad clínica es hasta hoy objeto de estudio. Si bien se puede aceptar fácilmente que la existencia de actividad radiológica es más negativa que positiva respecto a la evolución de la enfermedad, en nuestra opinión no ha quedado suficientemente acreditado que la actividad radiológica aislada deba implicar necesariamente decisión terapéutica alguna<sup>(8-10)</sup>. Esperamos que la publicación de los datos de los subgrupos de pacientes incluidos en EC recientes en función de la presencia de actividad exclusivamente radiológica, en ausencia de actividad clínica, nos aporte información valiosa para clarificar este aspecto.

El mismo comité reconoce que, “en el momento actual, no disponemos de pautas basadas en la evidencia que permitan utilizar la evaluación de la actividad para la toma de decisiones en la práctica clínica”.

No obstante, y desde el punto de vista del diseño de EC, sí que se considera muy relevante poder enriquecer la muestra con sujetos que presenten alta probabilidad de eventos durante el seguimiento, dado que la relación entre el tamaño muestral y la potencia del estudio dependerá en buena medida del número de eventos que acontezcan en el grupo control durante el periodo de observación. De este modo, sí que parece oportuno utilizar el criterio de actividad radiológica, solo o en combinación con criterios de actividad clínica, dependiendo del caso, como criterio de inclusión en EC, al menos de formas EMRR. Como, además, dada la accesibilidad a tratamientos de probada eficacia para la EM en sistemas sanitarios socializados, la utilización de placebo en el grupo control es cada día menos justificable, la diferencia de riesgos entre los grupos control y activo se reduce (respecto al caso en que se utilizara grupo placebo respecto a grupo activo), lo que conlleva un incremento del tamaño muestral necesario para una misma potencia. Además del coste financiero que ello supone, se debe añadir la dificultad inherente a la participación en un mismo estudio de numerosos centros de numerosos países, por la disminución de homogeneidad que conlleva.

En este momento, disponemos de un arsenal terapéutico razonablemente amplio para el tratamiento de la EMRR. Todos los fármacos utilizados en la actualidad han demostrado que son capaces, en mayor o menor medida, de reducir la actividad clínica en forma de brotes, así como de reducir la actividad radiológica. No está tan claro, no obstante, que algunos de ellos sean capaces de reducir la progresión a largo plazo de la discapacidad irreversible<sup>(11)</sup>. Probablemente, en los próximos años deberemos focalizar nuestros esfuerzos en resolver la parte del problema que no tenemos aún bien resuelta: cómo afrontar la progresión de la discapacidad independiente de los brotes. Es por

ello que consideramos muy bienvenida la aclaración terminológica, diferenciando entre progresión y empeoramiento. También valora el comité la oportunidad de diferenciar, dentro del conjunto de los pacientes con formas progresivas de la enfermedad, aquellos que presentan actividad radiológica de aquellos que no la presentan. Esta diferenciación sería especialmente útil en el campo de la investigación clínica, aunque no tanto en la práctica clínica. Así, esto permitirá, por ejemplo, seleccionar un grupo de enfermos con progresión pero sin actividad (ni clínica ni radiológica) que pueden constituir, como ya hemos señalado, un buen “banco de pruebas” para el ensayo de fármacos orientados a detener la progresión de la discapacidad o, incluso, de fármacos orientados a favorecer el proceso de remielinización o de regeneración neural.

## Marcadores electrofisiológicos y de fluidos biológicos

El comité no reconoce la utilidad actual, a efectos de clasificación clínica de la EM, ni de los biomarcadores procedentes de líquidos biológicos (por su insuficiente validez y reproducibilidad) ni de los estudios electrofisiológicos (por su elevada variabilidad interlaboratorio/escasa estandarización).

No obstante, el propio comité menciona que tanto el estudio de biomarcadores de fluidos biológicos como los estudios electrofisiológicos constituyen ámbitos en la investigación que se consideran necesarios para comprender y definir mejor los fenotipos clínicos.

En ambos casos se deberían resolver problemas metodológicos como primer avance. En el caso de los biomarcadores de fluidos biológicos, los diferentes laboratorios implicados deberían ser capaces en un futuro de estandarizar las técnicas analíticas, de tal forma que se pudiera confiar en su validez y reproducibilidad. Lo mismo cabe decir de los laboratorios de electrofisiología.

## Esclerosis múltiple benigna y maligna

De forma similar a lo que se acordó en 1996, la EM benigna o la EM maligna no se consideran fenotipos de la EM por sí mismos, sino indicadores de severidad en el tiempo. En teoría, pueden aplicarse a cualquier fenotipo de EM. Se consideran términos aplicables sólo retrospectivamente, dado que se acepta que la severidad de la actividad puede cambiar a lo largo del tiempo de forma significativa e impredecible. Si bien en 1996 se estableció una definición, más o menos discutible, tanto de las formas de EM benigna como de EM maligna, en la actual revisión no se establece ninguna definición operativa.

Es evidente que, en un paciente dado, “la severidad de la actividad puede cambiar a lo largo del tiempo de forma significativa e impredecible”. No obstante, consideramos que la pregunta relevante en este caso sería: un paciente que tras  $x$  años de evolución de la enfermedad ha presentado una discapacidad leve, ¿qué probabilidad tiene de seguir presentando una discapacidad leve tras  $x$  años más de seguimiento? En nuestro centro, en el año 1996 identificamos 58 pacientes con más de 10 años de evolución de la enfermedad y que presentaban un EDSS  $\leq 2$ . Cuarenta y nueve de estos pacientes pudieron ser evaluados en el año 2006. Diez años después, 42 de los 49 pacientes persistían con un

EDSS  $\leq$  3. Es decir, según nuestros datos, un paciente etiquetado de benigno en función de nuestros criterios tiene una probabilidad de un 80% de permanecer en grados de discapacidad leve-moderada al cabo de 10 años más de seguimiento. Es cierto que es ésta una aproximación probabilística y más cierto aún que nuestros datos, similares a los de algunos autores<sup>(12)</sup>, no coinciden con la experiencia de otros<sup>(13)</sup>.

Por otra parte, también se han dedicado esfuerzos a identificar lo que se ha venido en llamar formas agresivas o malignas de la manera más temprana posible, con el objetivo de proporcionar a estos enfermos un tratamiento adecuado a la gravedad de su enfermedad. Sin embargo, y al igual que ocurre con las formas benignas, a pesar de que es un concepto que intuitivamente se entiende fácil, no hemos sido capaces de establecer una definición operativa que nos haya servido para comparar experiencias similares<sup>(14,15)</sup>.

Así pues, mientras no exista consenso, al menos en los datos, se entiende la recomendación del comité de utilizar estos términos con precaución.

## Oportunidades de mejora en la clasificación fenotípica de la esclerosis múltiple

El comité anima a mantener vías de investigación que proporcionen algún tipo de evidencia sobre cuestiones todavía no bien resueltas. Así, se hace especial énfasis en disponer de marcadores objetivos, bien radiológicos, bien mediante biomarcadores de fluidos biológicos, pero también neurofisiológicos o de OCT que puedan aportar precisión y validez a la hora de clasificar a los enfermos de EM en subtipos homogéneos. Se reconoce también que existe esta necesidad de disponer de marcadores objetivos para reconocer las formas EMSP lo más tempranamente posible, dado que, en este aspecto concreto, la clínica carece de la precisión deseable. Se reconoce, en definitiva, una necesidad de objetividad que supere a la de la propia evaluación clínica. También se reconoce la necesidad de evaluar qué grados de actividad clínica o radiológica son relevantes respecto a la evolución de la discapacidad a medio o largo plazo. Se sigue confiando en que el seguimiento a largo plazo de cohortes amplias de pacientes bien estudiados, tanto desde el punto de vista clínico como paraclínico, puede ser la estrategia a seguir para obtener los datos que nos permitan cubrir esta necesidad.

## 4 / Limitaciones de la investigación clínica en formas progresivas y aportaciones de la nueva clasificación fenotípica

Probablemente, los cambios adoptados en la nueva clasificación facilitarán la investigación clínica en las formas progresivas de la enfermedad. La mayoría de los EC con inmunomoduladores/inmunosupresores o antiinflamatorios en EM progresiva no han conseguido demostrar una eficacia significativa. Se asume, en consecuencia, que el sustrato fisiopatológico de la progresión debe tener más que ver con procesos de tipo neurodegenerativo que inflamatorio. Por lo tanto, se han intentado enriquecer las muestras de los EC en EM progresiva con pacientes más jóvenes (30-50 años), con menor duración

de la EM (10-15 años) y con menor duración de la fase progresiva (5-10 años), ya que estos enfermos representarían una forma “transicional” con mayor componente inflamatorio que formas más evolucionadas, con el objetivo de aumentar la probabilidad de que fármacos de perfil antiinflamatorio pudieran demostrar su eficacia<sup>(16)</sup>.

En el *European SPMS trial*<sup>(17)</sup> el efecto observado (aumento del tiempo en incrementar 1 punto del EDSS en pacientes tratados con interferón beta 1b respecto a aquellos tratados con placebo) se atribuyó a un efecto sobre la tasa de brotes más que sobre la propia progresión de la enfermedad. Por otra parte, en el ensayo *OLYMPUS*<sup>(18)</sup>, en el que no se demostró efecto relevante sobre el conjunto de los pacientes con EMPP tratados con rituximab, sí se pudo apreciar un beneficio parcial en el grupo que presentaba lesiones con captación de gadolinio en la RM craneal basal. En función de estos y otros datos, parece interesante diferenciar, dentro de los pacientes con formas progresivas de la EM, a aquellos que presentan actividad (clínica o radiológica) de aquellos que no la presentan. Probablemente, los pacientes con algún grado de actividad sean más sensibles a fármacos antiinflamatorios, mientras que en aquellos que progresan a pesar de que no se observe actividad clínica ni radiológica, los fármacos de perfil neuroprotector presumiblemente orientados a reducir el componente neurodegenerativo podrían ser los mejores candidatos. La nueva clasificación fenotípica posibilita el etiquetado del paciente en función del supuesto mecanismo patogénico predominante, asimilando el término actividad a los fenómenos inflamatorios y el término progresión a los fenómenos neurodegenerativos.

La falta de progresión de los pacientes seleccionados (tanto en el grupo experimental como en el grupo control) ha sido otra de las razones esgrimidas para justificar el fracaso de algunos EC<sup>(19-21)</sup>. Es habitual el cálculo del tamaño muestral asumiendo un tamaño del efecto del 30-50% con una potencia del 80-90%. No obstante, si el grupo control no progresa según lo esperado, la potencia del estudio se reduce. En los EC en EM secundaria progresiva se asume frecuentemente una proporción de pacientes que presentarán progresión del 30-45% a los 2 años, o del 35-65% a los 3 años<sup>(16)</sup>. En cualquier caso, la proporción de pacientes que progresan a lo largo del estudio se correlaciona con la proporción de pacientes que han progresado en los años previos a la inclusión en el EC. Es por ello que puede resultar de utilidad el hecho de diferenciar, dentro de los pacientes con “EM progresiva”, a aquellos pacientes “con progresión” de aquellos “sin progresión”, puesto los primeros serían candidatos ideales a participar en EC en cuyo objetivo primario se evalúe el riesgo de nueva progresión.

Otras limitaciones a las que están sujetos los EC con formas de EM progresivas serían las siguientes:

- **Escasa duración del los EC.** Se estima que una duración de 3 años podría resultar insuficiente para que un número suficiente de enfermos alcanzaran eventos significativos. Ésta no deja de ser una limitación relacionada con el hecho de que en la realidad se vienen observando menos eventos que los previstos en el momento del diseño del ensayo. Ya hemos apuntado antes que una estrategia para salvar este problema sería “enriquecer” la muestra con enfermos con una “progresión” más acelerada. Otra opción que se ha propuesto es alargar el seguimiento de los estudios hasta 5 años<sup>(22)</sup>. Sin embargo, una mayor duración del estudio puede implicar también una mayor proporción de abandonos en pacientes con grados significativos de discapacidad, con edades avanzadas y con abun-

dantes patologías concomitantes, así como un mayor tiempo de exposición a un fármaco del que no se conocen *a priori* sus efectos.

- **Ausencia de un marcador de “progresión”.** Así como en las EMRR la RM se ha constituido en un marcador *de facto* de “actividad” que permite, por ejemplo, su utilización fiable en estudios de fase II, en las formas progresivas no disponemos de marcador alguno y debemos remitirnos a la evaluación clínica de la “progresión”. Sin embargo, las escalas de valoración clínica presentan problemas ampliamente conocidos, aunque algunos de ellos son particularmente relevantes en el caso de las EM progresivas. Así, la EDSS presenta una elevada variabilidad interobservador en los rangos habituales en pacientes con EM progresiva. Otra característica relevante sería la enorme representación de la función de las extremidades inferiores, en detrimento de la función cognitiva o de extremidades superiores. También hemos de tener en cuenta que, al tratarse de una escala ordinal, incrementos de 0,5 o de 1 punto pueden no ser equivalentes dependiendo de las diferentes puntuaciones de partida. Además, se ha descrito una “estabilización” aparente de la progresión en puntuaciones alrededor del EDSS 6, donde los pacientes parecen estancarse durante periodos prolongados de tiempo, a pesar de que funcionalmente sigan empeorando. A este respecto, se ha estimado, en pacientes con EMPP, que la mediana actuarial para pasar del EDSS de 4 al EDSS de 5 sería de 1,6 años, para pasar del EDSS 5 al EDSS 6 de 1,2 años, pero para pasar del EDSS 6 al EDSS 7 sería hasta de 5,1 años. Desde otro punto de vista, la probabilidad de que un paciente con EMPP que presenta un EDSS de 4 empeore 1 punto en los siguientes 3 años se ha estimado en un 72%; si parte de un EDSS 5, dicha probabilidad es de un 81%; pero si parte de un EDSS 6, la probabilidad de que progrese 1 punto en 3 años desciende a un 30%<sup>(22)</sup>.

La otra escala frecuentemente utilizada es el Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), que también presenta sus limitaciones. Se ha criticado, por ejemplo, el hecho de que únicamente evalúe 3 esferas. También se ha descrito un efecto suelo y un efecto techo. Pero el problema fundamental consiste en que no ha sido aceptada por las autoridades regulatorias como escala de valoración de objetivos primarios, con el argumento de que no queda claro el significado clínico respecto a la función del paciente de un cambio determinado del *z-score*. Para simplificar, podríamos resumir diciendo que, así como el EDSS resulta ser poco sensible al cambio pero presenta una aceptable significación clínica, el MSFC presenta buena sensibilidad al cambio pero no queda clara la significación clínica de un cambio determinado.

En definitiva, podemos afirmar que las medidas clínicas en EM progresiva cambian muy lentamente y, por lo tanto, se requieren un gran número de individuos y un seguimiento prolongado para que determinados efectos se pongan de manifiesto.

Como vemos, el problema fundamental, dada la escasa sensibilidad de los instrumentos de medida para detectar cambios clínicamente relevantes en una enfermedad de lenta evolución, radica, en esencia, en conseguir un reclutamiento suficiente de enfermos que permita la realización de EC con una potencia adecuada para detectar una eficacia relevante de las intervenciones, dada la escasa proporción de pacientes con EM que presentan una forma EM primaria progresiva. Aunque el comité acepta la distinción entre EMPP y EMSP, parece englobar implícitamente a ambas bajo el concepto de EM progresiva. Hecho éste que contrasta con una de las motivaciones fundamentales de la

clasificación de 1996, donde podemos leer: “dado que el término clásicamente utilizado EM crónica progresiva incluye los grupos de pacientes recientemente diferenciados de PP, SP y PR [...] recomendamos que este término sea también abandonado, al ser demasiado vago e incluir formas de EM que difieren considerablemente en el curso clínico y correlato de RM”. En la revisión de 2003, aunque en el texto no se hace una mención explícita de este aspecto, en la figura 2 parece entenderse que las formas EMSP y EMPP se englobarían bajo la denominación común de “enfermedad progresiva”. Parece evidente la pertinencia de esta especie de “vuelta atrás”, desde el punto de vista de su utilidad para minimizar las dificultades de reclutamiento en EC orientados a abordar la progresión de la enfermedad. Pero se echan de menos 2 cosas: una, que el cambio de criterio, si es que se ha producido, se clarifique y se haga explícito en el texto; y dos, que se argumente mejor desde un punto de vista conceptual. Ya hemos comentado las similitudes entre las formas EMSP y EMPP a nivel fenomenológico y los hechos que nos hacen suponer que en ambas formas clínicas los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a la progresión podrían ser similares. Pero existe al menos 1 diferencia evidente que debería tenerse en consideración: una pasa por una fase de brotes y la otra no. Parece pues que, desde el punto de vista utilitarista, la solución adoptada por el comité ha sido directa: si todos estamos de acuerdo en que, en el momento actual, se debería poner el foco de la investigación clínica en la progresión de la enfermedad, definamos el grupo de los pacientes “con progresión” al margen de otras consideraciones. Y así se ha hecho adoptando el formato de los “modificadores”. Sin embargo, también se echa de menos que, ya puestos, se hubiera ofrecido una definición operativa de lo que debemos considerar progresión (y, de modo análogo, empeoramiento “confirmado”). Qué incrementos de qué escala confirmados al cabo de cuánto tiempo deben ser los que presente el paciente para que pueda ser etiquetado como “con progresión”. De poco vale la recomendación de que las evaluaciones sean, al menos, anuales, si no se estipula qué tiene que haber pasado durante ese año para que el paciente sea clasificado en uno u otro lugar. Dado que además esta decisión, a la luz de los conocimientos actuales, es puramente arbitraria, el comité lo tenía fácil para haber marcado unos criterios, los que fueran, dentro de lo razonable, que hubieran debido ser aceptados sin gran oposición argumental.

Reconociendo las dificultades que conlleva el hecho de adoptar una clasificación basándose en criterios clínicos, el comité confía en que, en el futuro, el hecho de disponer de biomarcadores objetivos de la “progresión” (neurorradiológicos, bioquímicos, neurofisiológicos...) permitirá, por una parte, desarrollar una selección más eficiente de fármacos en ensayos de fase 2 en EM progresiva y, por otra, disminuir la duración de los EC fase III y/o el tamaño muestral necesario. Bajo nuestro punto de vista, esto es indudablemente así, pero no es menos cierto que, con una clasificación ineficiente, en la que los pacientes incluidos en los diferentes subgrupos no compartan al menos los mecanismos fisiopatológicos básicos subyacentes al fenómeno que se investiga, mal podremos avanzar en la investigación de biomarcadores objetivos. A nuestro modo de ver, ambos retos son interdependientes y deberían ser abordados de forma coordinada.

Así pues, en general, se puede considerar que la nueva clasificación, al adoptar un formato multidimensional, ofrecerá la suficiente flexibilidad como para adaptarse a las diferentes necesidades de la investigación en la EM. En nuestra opinión, consideramos que ha adoptado soluciones inteligentes a los grandes problemas que se nos presentan

hoy en la investigación clínica de la EM. Esperemos que este espíritu de adecuación a la realidad se mantenga y, cuando sea pertinente, dispongamos de una nueva clasificación adaptada a las necesidades del momento. Y que ustedes lo vean.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83 (3): 278-86.
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46 (4): 907-11.
3. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131 (Pt. 3): 808-17.
4. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138 (Pt. 7): 1863-74.
5. Sormani MP, Tintorè M, Rovaris M, et al. Will Rogers phenomenon in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 64 (4): 428-33.
6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69 (2): 292-302.
7. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47 (6): 707-17.
8. Dobson R, Rudick RA, Turner B, et al. Assessing treatment response to interferon- $\beta$ : is there a role for MRI? *Neurology* 2014; 82 (3): 248-54.
9. Río J, Castelló J, Rovira A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009; 15 (7): 848-53.
10. Río J, Ruiz-Peña JL. Short-term suboptimal response criteria for predicting long-term non-response to first-line disease modifying therapies in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2016; 361: 158-67.
11. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012; 308 (3): 247-56.
12. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol* 2004; 56 (2): 303-6.
13. Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H, et al. Longitudinal follow-up of "beiging" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 2007; 68 (7): 496-500.
14. Menon S, Shirani A, Zhao Y, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84 (11): 1192-8.
15. Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS, et al. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol* 2015; 11 (7): 379-89.
16. Ontaneda D, Fox RJ, Chataway J, et al. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. *Lancet Neurol* 2015; 14 (2): 208-23.

17. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, et al. Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001; 57 (11): 1969-75.
18. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66 (4): 460-71.
19. Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63 (10): 1788-95.
20. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61 (1): 14-24.
21. Zajicek J, Ball S, Wright D, et al. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12 (9): 857-65.
22. Harding KE, Wardle M, Moore P, et al. Modelling the natural history of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 (1): 13-9.

## { Novedades en epidemiología }

Autora: Eva Costa Arpín<sup>1</sup>

Editores: Guillermo Izquierdo Ayuso<sup>2</sup>, José M.<sup>a</sup> Prieto González<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

<sup>2</sup> Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

1/ Introducción

2/ Variaciones en incidencia y prevalencia

3/ Factores ambientales

Bibliografía

## Resumen

---

*La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad con una distribución desigual a lo largo del planeta. Tradicionalmente, se aceptaba la existencia de un gradiente norte-sur, según el cual la prevalencia se incrementaba a medida que nos alejábamos del ecuador. Sin embargo, los últimos datos epidemiológicos disponibles ponen en duda la existencia de tal gradiente en Europa y Norteamérica, aunque confirman la existencia del mismo en el hemisferio sur. En los últimos años se ha detectado un incremento en la prevalencia de la EM y esto se debe tanto a un aumento real de la incidencia como a la mayor supervivencia de los pacientes tras la aparición de las terapias modificadoras de la enfermedad. En el registro danés de EM se ha detectado un incremento en la incidencia en las mujeres pero no en los varones. La ratio mujer/varón aumenta con la edad y disminuye con la latitud.*

*Se ha estudiado la relación entre la EM y numerosos factores ambientales, pero los únicos que han aportado evidencia científica suficiente son la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) y el consumo de tabaco. La infección por VEB es muy prevalente en la población general pero está presente en prácticamente el 100% de los pacientes con EM y los patrones epidemiológicos de ambas patologías son superponibles. Por su parte, el consumo de tabaco se ha asociado con una mayor prevalencia de EM, con formas más agresivas de la enfermedad y con una conversión más precoz a fases progresivas. Otros factores que han sido relacionados con la prevalencia de EM, pero sin evidencia científica suficiente, han sido el Helicobacter pylori, los parásitos, la microbiota intestinal, la radiación ultravioleta del sol, la vitamina D y el estrés emocional, que actuarían como factores protectores. Por su parte, el nivel socioeconómico elevado, el consumo de etanol, las grasas animales, la sal y la obesidad actuarían como factores de riesgo. Por el contrario, no se ha demostrado una relación entre la EM y la infección por otros virus, las vacunas o los traumatismos.*

# 1 / Introducción

La epidemiología es la ciencia que estudia la frecuencia y la distribución de los fenómenos relacionados con la salud y sus determinantes en poblaciones específicas. Los estudios epidemiológicos permiten sugerir hipótesis sobre la patogenia de las enfermedades e identificar factores de riesgo, determinantes genéticos o ambientales y factores pronósticos<sup>(1)</sup>.

La esclerosis múltiple (EM) presenta varias características que dificultan la realización y comparación de estudios epidemiológicos: es una enfermedad poco frecuente, con periodos de inducción y latencia muy prolongados, sin una prueba patognomónica que confirme el diagnóstico y con una expresión clínica muy heterogénea<sup>(2)</sup>.

Una de las dificultades que plantean los estudios epidemiológicos en enfermedades poco frecuentes es la selección de la población de referencia, puesto que en poblaciones grandes se pierden casos y las poblaciones pequeñas pueden no ser representativas de la realidad. Puesto que la EM es una enfermedad que afecta con más frecuencia a pacientes jóvenes y al sexo femenino, la edad media y la proporción de mujeres en la población de estudio influyen en las cifras de incidencia y prevalencia<sup>(2)</sup>.

La definición de caso y la técnica utilizada para reconocerlos en la población son otra causa de sesgos. Al no existir una prueba patognomónica, el diagnóstico se hace en función de criterios clínicos que han sido modificados a lo largo del tiempo. El uso de distintos criterios puede arrojar cifras de incidencia y prevalencia diferentes en una misma población, al igual que la inclusión o exclusión de los casos probables. En los últimos años, las pruebas complementarias, especialmente la resonancia magnética (RM), han experimentado grandes avances tecnológicos que incrementaron considerablemente su sensibilidad. Esto supone una dificultad adicional, pues impide comparar los resultados de estudios que han sido realizados con una diferencia temporal importante<sup>(2)</sup>.

# 2 / Variaciones en incidencia y prevalencia

Las medidas más utilizadas para cuantificar la frecuencia de una enfermedad son la tasa de incidencia y de prevalencia.

La prevalencia cuantifica la proporción de individuos de una población que padecen una enfermedad o evento en un periodo de tiempo determinado. Se expresa como el número de casos vivos/100.000 habitantes en un día concreto (día de prevalencia). Este parámetro depende no sólo de la frecuencia de la enfermedad, sino también de la precisión en el diagnóstico, de la disponibilidad de servicios sanitarios para todos los miembros de la comunidad y del tiempo de supervivencia. Todos estos factores han mejorado sensiblemente en muchas áreas geográficas en las últimas décadas, por lo que cifras más altas de prevalencia no siempre se correlacionan con un aumento real del número de casos<sup>(3)</sup>.

La incidencia se define como el número de casos nuevos que se diagnostican en una población durante un periodo de tiempo determinado. Generalmente, se expresa en número de casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año. Es un buen marcador del riesgo de enfermedad, puesto que no depende de la supervivencia y permite la detección precoz de cambios en la frecuencia de una patología<sup>(3)</sup>.

## Variaciones geográficas

La prevalencia de la EM no es homogénea, sino que varía considerablemente de unos países a otros. Las tasas más elevadas se han detectado en los países situados más al norte, especialmente aquellos poblados por personas de raza blanca con ancestros escandinavos. Por el contrario, los países en vías de desarrollo, localizados en áreas tropicales y con población no caucásica son los que presentan cifras más bajas de EM<sup>(4)</sup>.

Kurtzke estableció una clasificación de las áreas de riesgo para EM en función de la prevalencia y, así, consideró áreas de riesgo bajo las que tenían una prevalencia < 5 casos/100.000 habitantes (Asia y Sudamérica), de riesgo medio las que tenían una prevalencia de 5-30 casos/100.000 habitantes (sur de Europa y Norteamérica) y de riesgo alto aquellas con > 30 casos/100.000 habitantes (norte de Europa y de Norteamérica)<sup>(5)</sup>. Sin embargo, debido al incremento progresivo en la prevalencia de la EM, en los años noventa se realizó una adaptación de esta clasificación, considerándose como zonas de riesgo bajo las que presentan una prevalencia < 50 casos/100.000 habitantes, riesgo medio entre 50 y 100 casos/100.000 habitantes y alto > 100 casos por 100.000 habitantes<sup>(6)</sup>.

Estas diferencias geográficas podrían deberse a una susceptibilidad genética a la enfermedad sobre la que actuarían distintos factores ambientales desencadenando el proceso autoinmune. Por otro lado, también jugarían un papel importante los factores socioeconómicos y la disponibilidad de servicios sanitarios para toda la población que permitan un diagnóstico correcto<sup>(3)</sup>.

Durante décadas, se asumió como cierta la existencia de un gradiente latitudinal en la frecuencia de la EM. Sin embargo, tras estandarizar los datos de incidencia y prevalencia comunicados en áreas geográficas localizadas entre los 40° y los 60° norte, se demostró que este gradiente era muy débil para la prevalencia y nulo para la incidencia<sup>(7)</sup>.

Un reciente metaanálisis confirmó estos hallazgos: la asociación entre la prevalencia de la EM y la latitud es mínima en Europa y Norteamérica<sup>(3)</sup>. En latitudes por encima de los 55° norte se han comunicado prevalencias > 200 casos/100.000 habitantes, pero también < 100 casos/100.000 habitantes e incluso < 50 casos/100.000 habitantes<sup>(3)</sup>. En Francia<sup>(8)</sup>, Bulgaria<sup>(9)</sup> y Noruega<sup>(10)</sup> se encontró una asociación entre la prevalencia de EM y la distribución de la radiación solar, pero no con la latitud. En cuanto a la incidencia, el gradiente latitudinal desaparece por completo en Europa occidental, con incidencias bajas en latitudes de 60° norte (< 2 por 100.000 habitantes/año en Islandia) y tasas superiores en latitudes inferiores a 40° norte (9 por 100.000 habitantes/año en Sicilia y Cerdeña). Tampoco se encontró una diferencia latitudinal de la incidencia en Norteamérica<sup>(3)</sup>.

En el hemisferio sur existen pocos estudios epidemiológicos sobre la EM. La mayoría proceden de Sudamérica, Nueva Zelanda y Australia. En estos países sí que se han encontrado tasas más altas de incidencia y prevalencia en áreas localizadas más al sur.

Los estudios realizados en Nueva Zelanda y Australia son de especial relevancia, dada la homogeneidad de su población<sup>(3)</sup>.

Aunque en el hemisferio norte no es evidente un gradiente latitudinal, sí que son claras las diferencias en la frecuencia de la EM entre los distintos continentes. Esto sugiere un marcador genético de la enfermedad. Los estudios de subpoblaciones también refuerzan esta hipótesis: las personas de origen japonés nacidas en los Estados Unidos tienen un riesgo menor que los caucásicos que viven en la misma área geográfica<sup>(11)</sup> y lo mismo sucede con los maoríes de Nueva Zelanda<sup>(12,13)</sup> o los sami en Noruega<sup>(14)</sup>.

Los países asiáticos y africanos fueron tradicionalmente considerados como áreas de bajo riesgo de EM. Sin embargo, un metaanálisis que incluyó estudios epidemiológicos realizados en Oriente Próximo y en el norte de África entre 1985 y 2014 puso de manifiesto una frecuencia superior a la esperada. La prevalencia media en la región fue de 51,52 casos/100.000 habitantes. El valor más alto (101,4 casos/100.000 habitantes) se registró en Estambul en el año 2006; esta cifra es más del doble de la prevalencia encontrada en áreas rurales de Turquía (33,9-61 casos/100.000 habitantes), por lo que podría deberse a la adopción de un patrón de vida más occidental en las áreas urbanas, al incremento en el consumo de tabaco, a la generalización del uso de protectores solares o a la contaminación ambiental<sup>(15)</sup>.

En otras áreas de Asia, la prevalencia sigue siendo mucho menor, especialmente en China y Taiwán, con cifras de 4 y 1 casos/100.000 habitantes, respectivamente. Las cifras más bajas de prevalencia se encontraron al estudiar la población negra residente en Sudáfrica (0,22 casos/100.000 habitantes)<sup>(16)</sup>.

## Diferencias temporales

En la última década se ha registrado un aumento en la incidencia y la prevalencia de la EM. Según la Federación Internacional de EM, la prevalencia media ha pasado de 30 casos por cada 100.000 habitantes en 2008 a 33 casos por 100.000 habitantes en 2013<sup>(17)</sup>. Además, de forma invariable, cuando se repiten los estudios epidemiológicos en la misma región se obtienen cifras más altas de prevalencia<sup>(3)</sup>.

Hay varios factores que pueden explicar este hallazgo. Los estudios iniciales de prevalencia pueden haber obviado casos antiguos diagnosticados hace mucho tiempo. Este sesgo se diluye en estudios posteriores realizados sobre la misma población al aparecer nuevos casos y tener registrados los previos. Por otro lado, el diagnóstico de la enfermedad se realiza de forma más precoz gracias a la aparición de equipos de RM de alta resolución, a la modificación de los criterios diagnósticos y a la mejora en el acceso a los servicios médicos<sup>(3)</sup>.

La supervivencia de los pacientes con EM ha aumentado tras la aparición de los tratamientos modificadores de la enfermedad. Esto se traduce en un incremento de la tasa de prevalencia<sup>(3)</sup>.

Por último, las tasas de incidencia pueden verse modificadas por los movimientos migratorios. Muchos de los inmigrantes europeos proceden de áreas de bajo riesgo para EM, lo que podría enmascarar un aumento real en la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, este efecto no es permanente debido a la adaptación del riesgo en las siguientes generaciones<sup>(3)</sup>.

A pesar del incremento en la prevalencia global de la EM, se ha detectado una disminución en la frecuencia de las formas primarias progresivas (PP). En el registro sueco de EM, las formas PP suponen un 12,4% de los pacientes diagnosticados entre 1980 y 1984. Esta cifra se ha mantenido estable hasta el año 1994; a partir de entonces, la proporción de pacientes con formas PP ha ido disminuyendo significativamente, con un 10,1% de los diagnósticos entre 1995 y 1999, un 8,3% entre 2000 y 2004, un 8,6% entre 2005 y 2009, y un 6,2% entre 2010 y 2014<sup>(18)</sup>.

Hay varias explicaciones a este hallazgo. Por un lado, es posible que la aparición de los fármacos modificadores de la enfermedad haya favorecido que los pacientes más jóvenes y con mayor componente inflamatorio fuesen diagnosticados de formas remitentes para poder administrarles tratamiento. Esta hipótesis se ve reforzada por la coincidencia temporal del inicio de la frecuencia descendente de formas PP con la introducción de los fármacos modificadores de la enfermedad en Suecia<sup>(18)</sup>.

Los avances en el conocimiento de la neuromielitis óptica, junto con los cambios en los criterios diagnósticos y en la clasificación de las formas clínicas de EM, pueden haber contribuido a esta variación<sup>(18)</sup>.

Por otra parte, el fenotipo de la EM puede estar cambiando hacia formas más inflamatorias, probablemente por cambios en la exposición a factores ambientales. El tabaco es un factor de riesgo conocido que se asocia con mayor frecuencia a formas progresivas y cuyo consumo ha sufrido un gran retroceso en Suecia durante las últimas décadas<sup>(18)</sup>.

## Diferencias de género

La EM es más frecuente en la mujer y esta diferencia de género disminuye con la latitud y aumenta con la edad. En un estudio canadiense se ha encontrado una ratio mujer/hombre de 1/9 en la cohorte de pacientes nacidos entre 1936 y 1940 y de 3/2 en la de nacidos entre 1976 y 1980. Incluso con una incidencia estable en el tiempo, la ratio mujer/hombre se incrementa de forma considerable a partir de los 35 años<sup>(19,20)</sup>.

La proporción de mujeres con EM ha aumentado significativamente en la última mitad del siglo XX. Aunque existen algunas excepciones, la mayoría de los estudios encuentran un aumento de la incidencia entre las mujeres<sup>(3)</sup>. En el registro danés de EM, la incidencia de la enfermedad en los varones se ha mantenido estable entre 1950 y 2000, pero se ha duplicado en las mujeres desde 1970. Aunque este incremento es más evidente por encima de los 40 años, se observa en todos los grupos de edad excepto en adolescentes<sup>(21)</sup>.

## 3 / Factores ambientales

La etiología de la EM es compleja y multifactorial. Hay numerosos datos que apoyan una base genética. Así, el riesgo de desarrollar EM en un individuo de raza blanca que vive en Norteamérica o Europa es de 0,1-0,2%<sup>(22)</sup>; no obstante, si tiene un familiar afectado,

el riesgo se incrementa entre 5 y 300 veces en función del grado de parentesco. A pesar de ello, la genética no es el único determinante de la enfermedad, ya que la correlación entre gemelos monocigóticos genéticamente idénticos es del 20-30%. Es necesario, por tanto, que algún factor ambiental actúe como precipitante de la respuesta autoinmune que caracteriza esta patología<sup>(23)</sup>.

Se han estudiado múltiples factores ambientales como los traumatismos, el estrés, las vacunaciones, el tabaco, los virus y otras infecciones, la escasa exposición al sol, la radiación cósmica, la convivencia con animales domésticos, los hábitos nutricionales y el consumo de tóxicos<sup>(22)</sup>. Sin embargo, hasta el momento sólo la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) y el consumo de tabaco tienen resultados consistentes en todos los estudios y están respaldados por una fuerte evidencia científica<sup>(24)</sup>.

## Agentes infecciosos y vacunas

### Virus de Epstein-Barr

El VEB es un virus de ADN de la familia herpes con una elevada prevalencia en la población general. La infección se produce durante los primeros años de vida y el virus permanece latente en los linfocitos B. Generalmente, cursa de forma asintomática, pero si el contacto con el virus ocurre de forma más tardía, en la adolescencia o la juventud, puede causar una mononucleosis infecciosa.

La prevalencia de serologías positivas para VEB en la población general es del 90%, mientras que en los pacientes con EM es prácticamente del 100% y los títulos de anticuerpos son más altos<sup>(25)</sup>.

Los patrones epidemiológicos de la infección por VEB son muy similares a los de la EM. Es más frecuente en áreas de nivel socioeconómico alto, sigue un gradiente latitudinal que aumenta al alejarse del ecuador y tiene una predilección por la raza blanca.

Numerosos estudios apoyan la relación entre la EM y la infección por el VEB, especialmente cuando se asocia a una mononucleosis infecciosa, en cuyo caso el riesgo de EM se duplica o incluso se triplica<sup>(25-34)</sup>.

El momento en el que se produce la infección también parece relacionarse con el riesgo de EM. Así, los sujetos seronegativos que presentan una seroconversión al principio de la edad adulta asocian un riesgo de EM hasta 30 veces mayor que los que continúan teniendo una serología negativa<sup>(35)</sup>. En otro estudio, realizado en personas sanas sin anticuerpos contra el VEB, se observó que ninguna de las que se mantenían seronegativas desarrollaba EM, mientras que en los 10 casos de EM que se registraron durante el seguimiento se había producido una seroconversión antes del diagnóstico de la enfermedad<sup>(36)</sup>.

Teniendo en cuenta estos datos, se ha sugerido que la infección por el VEB es un factor necesario pero no suficiente para el inicio de la respuesta autoinmune en la EM<sup>(23)</sup>.

Hay 2 hipótesis que tratan de explicar esta relación. Por un lado, la infección por VEB ocasionaría una activación crónica de los linfocitos B facilitando su proliferación, haciéndolos más resistentes a las señales de autorregulación y favoreciendo la aparición de una respuesta citotóxica mediada por las células T. Por otro lado, algunos autores defienden un efecto tóxico directo del virus sobre el tejido nervioso central, puesto que en

algunos estudios de necropsia se ha detectado el VEB en las lesiones desmielinizantes<sup>(25)</sup>; sin embargo, estos hallazgos no se han reproducido en trabajos posteriores.

### Otros virus

Se han estudiado los virus herpes simple (VHS) de tipo 1 y de tipo 2, varicela zóster (VVZ), citomegalovirus (CMV), sarampión, parotiditis, rubeola, herpes humano de tipo 6, adenovirus, influenza y parainfluenza. En ningún caso se ha encontrado una asociación definitiva con la EM, aunque algunos trabajos sugieren un posible efecto protector del CMV<sup>(23)</sup>.

Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio canadiense que analizó la relación entre la progresión a EM y las serologías para VEB, CMV, VHS y VVZ en niños con enfermedad desmielinizante adquirida. El 23,5% de los 247 niños estudiados fueron diagnosticados de EM durante los 5 años de seguimiento. Los pacientes que convertían a EM tenían una prevalencia significativamente mayor de serologías positivas para VEB. Al contrario, los que presentaban un curso monofásico tenían una mayor prevalencia de serologías positivas para CMV. No se encontraron diferencias para VHS o VVZ entre ambos grupos<sup>(37)</sup>.

El CMV podría actuar como un factor protector frente a la EM mediante la inducción de respuestas antiinflamatorias, que incluirían la reducción en la proliferación de monocitos, la producción de citocinas antiinflamatorias y el descenso de expresión de complejos de histocompatibilidad en la superficie celular<sup>(37)</sup>.

### *Helicobacter pylori*

Las mujeres con EM presentan una menor frecuencia de infección por *H. pylori* que la población general. Además, las pacientes con anticuerpos contra este germen tienen menor grado de discapacidad que las pacientes seronegativas. Por tanto, el *H. pylori* podría ejercer un efecto protector contra la EM. No obstante, en los varones no se ha encontrado ninguna relación entre el *H. pylori* y la EM<sup>(38)</sup>.

### Parásitos

El papel que juegan los parásitos en la autoinmunidad es controvertido. Por un lado, en individuos genéticamente predispuestos, las infecciones pueden precipitar o agravar enfermedades autoinmunes. Por otro lado, la hipótesis de la higiene considera las parasitosis como un factor protector contra la autoinmunidad gracias a un aumento en la respuesta Th2 y una disminución en la respuesta Th1.

A favor de esta última hipótesis iría la menor prevalencia de EM en sujetos que han crecido en áreas con peores condiciones socio-sanitarias<sup>(39)</sup> y la distribución geográfica inversa de la EM y la infección por el parásito *Trichuris trichiura*<sup>(40)</sup>. A medida que mejoran las condiciones sanitarias y disminuye la prevalencia de las parasitosis, se observa un incremento en la prevalencia de la EM<sup>(40)</sup>. Además, los pacientes con EM parasitados tienen una menor tasa de brotes, menos progresión de la discapacidad y menos actividad inflamatoria en la RM, pero empeoran de forma significativa al eliminar la infestación<sup>(41)</sup>.

Estos hallazgos se han replicado en el modelo animal de EM. Los animales infectados con el helminto *Schistosoma mansoni* presentaron una menor incidencia de encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), un curso clínico más leve y un inicio más tardío<sup>(42,43)</sup>.

## Microbiota intestinal

Las distintas especies de bacterias que colonizan el intestino ejercen un papel muy importante en el desarrollo y el mantenimiento del sistema inmune. En los últimos años, se ha relacionado la flora intestinal con distintas enfermedades autoinmunes, entre ellas la EM.

Los ratones sin flora intestinal presentan una inmunidad muy deficiente y son resistentes a la EAE<sup>(44-46)</sup>. En estos animales también se ha visto un incremento significativo de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, que se normaliza tras la colonización por flora intestinal normal<sup>(47)</sup>.

Se han estudiado las especies que conforman la flora intestinal normal y parece que *Bacteroides fragilis* podría jugar un papel importante en el desarrollo de una adecuada respuesta inmune. La administración de *Bacteroides fragilis* a ratones a los que previamente se les había eliminado la flora intestinal con antibióticos fue seguida de una mayor resistencia a la EAE. Se observó el mismo efecto al administrar el polisacárido A que forma parte de la cápsula de *Bacteroides fragilis*<sup>(48)</sup>.

El tratamiento con probióticos como *Lactobacillus species*<sup>(49)</sup>, *Lactobacillus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus*<sup>(48)</sup> o *Bifidobacterium animalis*<sup>(50)</sup> en animales de experimentación condiciona una reducción en la duración y en la intensidad de los síntomas de la EAE.

En estudios *in vitro* realizados con sangre procedente de pacientes con EM recurrente remitente (EMRR), el polisacárido A ejerce un efecto antiinflamatorio, aumentando la diferenciación de células T reguladoras y disminuyendo la producción de TNF- $\alpha$  por parte de los monocitos<sup>(48)</sup>.

En varios estudios epidemiológicos, se han observado diferencias significativas en la composición de la microbiota de enfermos de EM con respecto a la población sana. Los pacientes con EM tienen mayor proporción de *Archaea* y menor cantidad de *Clostridium perfringens*, *Firmicutes* y *Butyricimonas*. Estas 2 últimas especies son productoras de butirato, sustancia que ejerce un efecto antiinflamatorio<sup>(48)</sup>.

En formas pediátricas de EM se ha encontrado una mayor proporción de *Shigella*, *Escherichia* y *Clostridium*, especies relacionadas con infección e inflamación, y un descenso en *Eubacterium rectale* y *Corynebacterium*<sup>(48)</sup>.

Aunque estos hallazgos son prometedores, hasta la fecha no hay datos suficientes para poder recomendar el uso de probióticos como parte del tratamiento de la EM<sup>(48)</sup>.

## Vacunas

No se han comunicado casos de EM o de aumento en la frecuencia de brotes en relación con la administración de vacunas. En una revisión llevada a cabo por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos, no se ha demostrado una relación causal entre el debut de

la EM y las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubeola, la gripe, la hepatitis, el virus del papiloma humano, la difteria, el tétanos, la tos ferina o el meningococo<sup>(51)</sup>.

El estudio *VACCIMUS*, en el que se siguieron 643 pacientes con EM durante 4 años, concluyó que la vacunación no incrementa el riesgo de brotes<sup>(52)</sup>. En otros trabajos, incluso, se ha encontrado una disminución en la actividad de la enfermedad tras la vacunación<sup>(51)</sup>.

## Exposición solar y vitamina D

Uno de los primeros factores ambientales propuestos para explicar las diferencias geográficas observadas en la prevalencia de la EM fue la radiación ultravioleta (UV) procedente de la exposición solar. Se han realizado numerosos estudios en este campo y se ha encontrado una relación inversa entre el número de casos de EM y la radiación UV o las horas de luz solar<sup>(8,9,53-56)</sup>. También se ha publicado una relación inversa entre el tiempo que los niños y los adolescentes dedican a realizar actividades al aire libre y el riesgo de EM<sup>(10,57)</sup>.

En los humanos, la producción de la forma activa de la vitamina D depende de la exposición cutánea a la luz UV. Esta vitamina interviene en diversos mecanismos de regulación del sistema inmune modulando la proliferación y la diferenciación de linfocitos, la maduración de las células dendríticas y la respuesta antígeno-específica<sup>(58-63)</sup>. Su déficit se ha relacionado con la aparición de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes de tipo 1 o la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>(64,65)</sup>. Por todo ello, se ha pensado que el efecto de la exposición solar sobre el riesgo de EM está mediado por la vitamina D.

Hay varios datos que apoyan esta teoría. El riesgo de EM es un 40% más bajo entre las mujeres que consumen suplementos de vitamina D<sup>(66)</sup>. Los niveles de vitamina D en sangre se correlacionan de forma inversa con la incidencia de EM, con la carga lesional en RM y con la tasa de brotes<sup>(67-70)</sup>. Los pacientes con formas remitentes recurrentes de EM tienen niveles de vitamina D más bajos que la población general, sobre todo durante los brotes; sin embargo, esta diferencia con controles sanos no se ha observado en formas progresivas<sup>(71)</sup>.

En modelos animales, los suplementos de vitamina D previenen el desarrollo de EAE si se administran antes de la inducción y disminuyen su gravedad si se administran tras el inicio de la enfermedad<sup>(72,73)</sup>. Este efecto protector es dependiente de los estrógenos: no se observa en animales macho ni en hembras con ooforectomía, pero en éstas últimas el efecto protector reaparece tras la aplicación de implantes de estradiol<sup>(74)</sup>.

No obstante, hay que interpretar estos estudios con precaución. Se estima que el 80% de los adultos jóvenes tiene unos niveles séricos de vitamina D por debajo de 100 nmol/L. La propia EM puede modificar los niveles de vitamina D, ya que una mayor discapacidad suele condicionar una menor actividad al aire libre y, por tanto, una menor exposición solar. Además, los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados en los que se administraron suplementos de vitamina D ofrecen resultados contradictorios<sup>(35)</sup>. Por ello, podemos concluir que hasta el momento no existe una evidencia científica suficiente para recomendar suplementos de vitamina D como prevención o tratamiento de la EM<sup>(75)</sup>.

La generalización del uso de cremas de protección solar puede ser otro factor de riesgo para el desarrollo de EM, ya que al reducir la cantidad de radiación que recibe la piel disminuyen la síntesis de vitamina D. Aunque el uso de protectores solares suele ir de la mano con una mayor exposición al sol, el efecto final suele ser negativo. Así lo demuestra un estudio en el que se analizaron los patrones de actividad al tiempo libre y uso de protectores solares en población pediátrica. Se encontró una asociación directa entre el uso de cremas solares y el riesgo de EM en Noruega. Sin embargo, estos datos no fueron replicados en la población italiana<sup>(76)</sup>.

## Nivel socioeconómico

En numerosos estudios se ha descrito una mayor prevalencia de EM entre los sujetos de nivel socioeconómico alto<sup>(77-79)</sup>. Sin embargo, estos resultados son difíciles de interpretar debido a que otros factores relacionados con la EM, como la infección por VEB, el tabaquismo o la obesidad tienen una distribución desigual en los distintos estratos sociales.

Recientemente, se realizó un estudio multicéntrico que analizó la relación entre la EM y el nivel socioeconómico teniendo en cuenta estos factores de confusión. En la población canadiense se encontró una asociación directa entre la prevalencia de la EM y el nivel socioeconómico. Pero en Noruega no se encontraron diferencias entre los distintos estratos sociales y en Italia se encontró una menor prevalencia de EM en hijos de familias con nivel socioeconómico alto<sup>(80)</sup>.

El mismo resultado se ha obtenido tras realizar una revisión sistemática de la literatura: en 5 estudios se encontró una relación directa entre el nivel socioeconómico y el riesgo de EM, en 13 trabajos no se apreció ninguna relación entre ambas variables y en otros 3 se objetivó una relación inversa. Los autores concluyen que, a pesar de la inconsistencia de los datos, un nivel socioeconómico elevado se asocia con un riesgo más alto de EM en los países con mayor desigualdad social entre la población<sup>(81)</sup>.

## Tabaco

La asociación entre el consumo de tabaco y la EM es consistente en todos los estudios realizados y uno de los pocos factores de riesgo apoyados por una fuerte evidencia científica<sup>(24)</sup>.

El riesgo de desarrollar EM se duplica con el consumo de tabaco<sup>(82-85)</sup> y, en el caso de los varones, llega incluso a triplicarse<sup>(86,87)</sup>. Además, los fumadores tienen formas más agresivas de la enfermedad, con una progresión de la discapacidad más rápida y con un cambio más precoz a formas progresivas<sup>(23,88,89)</sup>.

Se ha propuesto que el incremento de la relación mujer/varón detectada en las últimas décadas pueda deberse al aumento progresivo del número de mujeres fumadoras y al descenso de fumadores varones<sup>(35)</sup>.

Algunos estudios también han encontrado un riesgo más alto de EM en los fumadores pasivos<sup>(90)</sup> y en los hijos de padres fumadores<sup>(91)</sup>, aunque estos datos no han sido replicados en otros trabajos<sup>(92)</sup>.

## Alcohol

El consumo excesivo de alcohol es menos frecuente en los pacientes con EM que en la población general, probablemente por cambios en los patrones de consumo tras el diagnóstico de la enfermedad. El perfil de paciente con un mayor consumo de alcohol es el joven, que conserva el trabajo y que presenta un menor grado de discapacidad<sup>(93)</sup>.

Los estudios que evalúan la posible relación entre el etanol y la EM tienen varias limitaciones; por un lado, la diferencia en la prevalencia de consumo en pacientes con distintos grados de discapacidad y, por otro lado, es difícil cuantificar con precisión la ingesta etílica, ya que ésta suele modificarse con el tiempo<sup>(93)</sup>.

No existe una clara relación entre el consumo de etanol y la incidencia de EM. Hay estudios en los que no se ha encontrado ninguna relación entre ambas variables. Algunos encuentran una relación inversa, mientras que en otros el consumo de etanol se asocia con un incremento de hasta 6 veces en la prevalencia de la EM<sup>(93)</sup>.

Aunque tampoco existe un consenso a este respecto, el consumo de etanol se asocia con una mayor prevalencia de síntomas psiquiátricos como ansiedad, trastornos del estado de ánimo, trastornos de conducta, abuso de sustancias e ideación suicida<sup>(93)</sup>.

Además, los efectos tóxicos del alcohol incrementan los problemas cognitivos en pacientes con EM, empeorando la atención, disminuyendo la eficiencia del procesamiento de la información y de la función ejecutiva, reduciendo la velocidad de procesamiento y la memoria a largo plazo<sup>(94)</sup>.

Con respecto a la discapacidad, la mayoría de los estudios encuentran una relación entre el consumo excesivo de alcohol y un mayor déficit motor. Sin embargo, un consumo moderado podría tener un efecto positivo asociándose con una menor progresión de la discapacidad. Esto podría explicarse por el efecto inmunomodulador que ejerce el alcohol en dosis bajas<sup>(93)</sup>.

## Factores dietéticos

### Grasa

El consumo de grasa fue el primer factor dietético relacionado con la EM. Esta hipótesis fue formulada por Swank<sup>(95)</sup> en el año 1950 y se basaba en 3 hechos:

- Las regiones del norte de América y Europa, consideradas de alta prevalencia de EM, tenían un consumo de grasas mucho más alto (> 100 g/día) que las áreas de baja prevalencia de EM (< 60 g/día).
- Las variaciones en la prevalencia de la enfermedad observadas durante y después de la Segunda Guerra Mundial se asociaban con un aumento en el consumo de grasa.
- En Suiza se detectó una incidencia de EM más alta en el norte de forma paralela a una mayor ingesta de lípidos.

Este mismo autor realizó un estudio prospectivo en el que, tras 35 años de seguimiento, observó un mejor pronóstico en los pacientes con un menor consumo de grasas. Así, los pacientes que ingerían < 20 g de lípidos/día tenían una mortalidad del 31% y un incremento de la EDSS (*expanded disability status scale*) de 1 punto,

mientras que los que consumían > 30 g/día presentaban una mortalidad del 80% y un incremento de la EDSS de 5-6 puntos. Sin embargo, este estudio presenta muchas limitaciones: el número de pérdidas de seguimiento supera el 40%, el grupo de pacientes con mayor ingesta de grasa tenía un grado de discapacidad mayor al inicio del estudio y no han sido tenidos en cuenta en el análisis otros factores como el consumo de vitamina D<sup>(96)</sup>.

En estudios posteriores se ha comunicado una relación positiva entre el consumo de grasas animales y la prevalencia de la enfermedad, la tasa de brotes y la progresión de discapacidad<sup>(97-100)</sup>. Estos trabajos son de pequeño tamaño y existen otros con resultados opuestos<sup>(101)</sup>, por lo que la relación entre las grasas y la EM sólo puede considerarse como probable.

## Sal

Los niveles elevados de sal en la dieta inducen la proliferación de linfocitos Th17 y la síntesis por parte de los mismos de citocinas proinflamatorias<sup>(102,103)</sup>, lo que podría asociarse con un incremento en el riesgo de EM.

En 2 cohortes de pacientes con EM, se ha visto que aquellos con mayor ingesta de sal presentaban una mayor tasa de brotes y un mayor número de lesiones nuevas en la RM. No obstante, no se pueden sacar conclusiones definitivas de estos estudios puesto que el tamaño muestral era pequeño, no se han podido eliminar otros factores de confusión ni se puede establecer una relación causal<sup>(104)</sup>.

## Obesidad

Los sujetos que tienen sobrepeso u obesidad durante la infancia y la adolescencia presentan el doble de riesgo de desarrollar EM que los que mantienen un peso normal<sup>(105-107)</sup>. Un estudio prospectivo llevado a cabo en Dinamarca determinó que un incremento de 1 unidad en el índice de masa corporal (IMC) entre los 7 y los 13 años de edad eleva el riesgo de EM entre un 15 y un 20%<sup>(106)</sup>.

Comparadas con las mujeres de peso normal, aquellas que presentan un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> a los 18 años y superior a 27 kg/m<sup>2</sup> a los 20 años tienen el doble de riesgo de EM<sup>(105,107)</sup>.

Esta asociación podría explicarse por la relación existente entre la obesidad y el déficit de vitamina D, pero también por el efecto proinflamatorio que ejerce el tejido graso a través de la liberación de mediadores que favorecen la respuesta autoinmune.

## Traumatismos

Las primeras descripciones de la EM hacían referencia a una relación clara entre los brotes y los traumatismos. Sin embargo, estudios posteriores no han podido confirmar esta asociación<sup>(108,109)</sup>.

## Estrés emocional

El estrés emocional es una variable muy difícil de estudiar, puesto que no existe una definición clara ni tampoco una forma objetiva de cuantificar su intensidad o gravedad.

Se ha descrito un aumento significativo de la tasa de brotes en áreas de conflictos bélicos. Pero estos estudios carecen de pruebas de neuroimagen y es difícil precisar si se trata de brotes reales o de pseudobrotes<sup>(110)</sup>.

En modelos de EAE, los animales sometidos a estrés crónico de moderada intensidad antes de la inducción presentan una menor incidencia y menor gravedad de enfermedad<sup>(111)</sup>. Por el contrario, el estrés agudo tras el inicio de la EAE empeora el curso de la enfermedad<sup>(112)</sup>.

Numerosos estudios han tratado de relacionar estresores de baja intensidad y la actividad inflamatoria de la EM, todos ellos con numerosos sesgos y con resultados contradictorios, por lo que esta asociación, en el mejor de los casos, sólo puede ser considerada como posible<sup>(23)</sup>.

## Melatonina

La melatonina es una hormona implicada en la regulación de numerosas funciones fisiológicas. Sobre el sistema inmune ejerce un efecto dual: actúa como proinflamatorio en situaciones de estrés, pero en situaciones de hipoxia mantenida e inflamación crónica promueve una respuesta antiinflamatoria<sup>(113)</sup>.

En modelos animales, la melatonina reduce la aparición de EAE. Este efecto está mediado por un incremento en la actividad de las células T reguladoras y una disminución en la actividad de las células T efectoras<sup>(114)</sup>.

Se han detectado niveles más bajos de melatonina en pacientes con EMRR en brote comparados con pacientes clínicamente estables<sup>(115)</sup>. Además, los pacientes con un patrón circadiano de secreción de melatonina alterado presentan una puntuación más alta en la escala EDSS y tienen un mayor grado de fatiga<sup>(116)</sup>.

A pesar de estos datos, que parecen relacionar la melatonina con un curso más agresivo de la enfermedad, en un ensayo clínico realizado en 26 pacientes con EMRR, el tratamiento con melatonina mejoró el patrón de sueño; sin embargo, no se detectaron cambios en cuanto a tasa de brotes, progresión de discapacidad, lesiones en RM, grado de fatiga ni en depresión<sup>(113)</sup>.

## Anti-TNF $\alpha$

Los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF $\alpha$ ) han supuesto un gran avance en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante o la enfermedad de Crohn. Pero también asocian efectos secundarios importantes, entre ellos la asociación con EM<sup>(117)</sup>.

Se han encontrado niveles elevados de TNF en las placas desmielinizantes y en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EM<sup>(118)</sup>. *In vitro*, se ha demostrado que el TNF

ejerce un efecto tóxico para los oligodendrocitos<sup>(119)</sup>. En el modelo animal, los anti-TNF se han mostrado eficaces a la hora de controlar la EAE<sup>(120)</sup>. Sin embargo, sorprendentemente, en humanos, los anti-TNF no sólo no mejoraban la EM sino que empeoraban su curso de forma significativa<sup>(121,122)</sup>.

Además, se han descrito casos de EM en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con anti-TNF. En la mayoría de los casos se describe un breve periodo de latencia entre la introducción del fármaco y el debut de los síntomas neurológicos; la clínica suele remitir o mejorar tras la suspensión del anti-TNF y empeora de nuevo con el retratamiento. Todo ello apoya la existencia de una relación causal entre los anti-TNF y la EM<sup>(117)</sup>.

### Anexo 1. Prevalencia de la esclerosis múltiple (EM) según la latitud. Estudios de prevalencia realizados a partir del año 2000

Región	Latitud	Autor	Criterios diagnósticos de EM	Año	Prevalencia
<b>Europa</b>					
Noruega (Nord Trondelang)	63,3	Dahl <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2000	164
Finlandia	62,5	Sarasoja <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2000	105
Noruega (Hordaland)	60,5	Grytten <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2003	151
Suecia (Varmland)	60,0	Boström <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2002	170
Noruega (Oslo)	59,9	Smestad <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2005	170
Dinamarca	56,0	Stenager <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2005	123
Escocia (Glasgow)	55,5	Murray <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2002	145
Irlanda (Donegal)	55,2	McGuigan <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2001	184
Irlanda (Isla de Man)	54,2	Simpson <i>et al.</i> <sup>(123)</sup>	McDonald	2006	153,64
Irlanda del Norte	53,4	Gray <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2004	201
Irlanda (Wexford)	52,3	McGuigan <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2001	121
Gales (South-East)	51,3	Hirst <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2005	145
Inglaterra (Devon)	50,3	Fox <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2004	118
Francia (Lorraine)	48,8	Debouverie <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2004	120
Austria	47,3	Baumhackl <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2002	98
Moldavia	47,0	Marcoci <i>et al.</i> <sup>(124)</sup>	McDonald	2012	20,9
Hungría (Csongrad)	46,4	Zsiros V <i>et al.</i>	McDonald	2013	89,8
Italia (Pavia)	45,1	Bergamaschi <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2000	94
Italia (Ferrara)	44,9	Granieri <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2003	121
San Marino	43,9	Granieri <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2005	167
Italia (Toscana)	43,5	Bezzini <i>et al.</i> <sup>(125)</sup>	—	2011	187,9
Herzegovina	43,0	Klupka-Saric <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	McDonald	2003	26
España (Santiago de Compostela)	42,5	Ares <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2003	72

**Anexo 1.** Prevalencia de la esclerosis múltiple (EM) según la latitud. Estudios de prevalencia realizados a partir del año 2000 (*cont.*)

Región	Latitud	Autor	Criterios diagnósticos de EM	Año	Prevalencia
España (La Rioja)	42,3	Bártulos-Iglesias <i>et al.</i> <sup>(126)</sup>	Poser/McDonald	2001-2011	65
Italia (Lazio)	41,6	Bargagli <i>et al.</i> <sup>(127)</sup>	–	2011	130,5
España (Aragón)	41,6	Modrego <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2003	75
Italia (Salerno)	40,7	Iuliano <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2005	72
Grecia (Rion-Patras)	38,8	Papathanasopoulos <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2006	120
España (Murcia)	38,0	Carreon-Guarnizo <i>et al.</i> <sup>(128)</sup>	Poser/McDonald	2014	88
Italia (Sicilia)	38,0	Ragonese <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2000	71
Italia (Sicilia)	37,8	Nicoletti <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2001	203
Italia (Sicilia)	37,5	Grimaldi <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2002	166
España (Sevilla)	37,4	Izquierdo <i>et al.</i> <sup>(129)</sup>	Poser	2011	90,2
España (Málaga)	36,4	Fernández <i>et al.</i> <sup>(130)</sup>	–	2010	125
España (Las Palmas)	28,0	Aladro <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2002	61
<b>América</b>					
Canadá (British Columbia)	54,0	Beck <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	–	2000	240
Canadá (Alberta)	54,0	Warren <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	–	2004	357
Canadá (Praries)	52,5	Beck <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	–	2000	340
Canadá (Saskatoon)	52,1	Hader <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2005	298
Canadá (Ontario)	51,3	Beck <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	–	2000	230
Canadá	47,0	Beck <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	–	2000	350
Canadá (Quebec)	46,8	Beck <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	–	2000	180
EE.UU. (Olmsted)	44,0	Mayr <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2000	177
EE.UU. (Texas)	32,0	Williamson <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2000	42
Colombia (Bogotá)	4,4	Toro <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	McDonald	2002	4
Brasil (Volta Redonda)	–22,5	Calmon <i>et al.</i> <sup>(131)</sup>	–	2012	30,7
Brasil (Santa María)	–29,41	Finkelsztejn <i>et al.</i> <sup>(132)</sup>	–	2013	27,2
Argentina (Patagonia)	–38,0	Melcon <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2002	17
<b>Asia</b>					
Japón (Asahikawa)	43,5	Itoh <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Poser	2002	10,2
Japón (Tokachi)	43,4	Houzen <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Poser	2011	16,2
Japón (Tokachi)	43,4	Houzen <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Poser	2006	13,1
Japón (Tokachi)	43,4	Houzen <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Poser	2001	8,57
Japón	43,0	Houzen <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Poser	2006	13
Turquía (Istanbul)	41,0	Türk Börü <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Poser	2002-2005	101,4
Irán (Manzadarn)	36,3	Abedini <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2007	20,1

**Anexo 1.** Prevalencia de la esclerosis múltiple (EM) según la latitud.  
Estudios de prevalencia realizados a partir del año 2000 (*cont.*)

Región	Latitud	Autor	Criterios diagnósticos de EM	Año	Prevalencia
Corea del Sur	36,0	Kim <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2000-2005	3,5
Irán (Tehran)	35,7	Sahraian <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	–	2008	51,9
Irán (Qom)	34,4	Rezaali <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Poser McDonald	2011	50,4
Irán (Khorasan)	34,0	Ghandehari <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2009	8,74
Irán	32,4	Etamadifar <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2013	54,5
Irán (Isfahan)	32,4	Saadatnia <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2006	43,80
Irán (Khuzestan)	32,1	Saman-Nezhad <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	–	2012	43,3
Jordania	32,0	El-Salem <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2005	39
Israel	31,3	Alter <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Poser	2000	61,6
China (Shanghai)	31,3	Cheng <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Mc Donald	2004	1
China (Shangai)	31,0	Cheng <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2004-2005	1,39
Irán (Rafsanjan)	30,4	Moghaddam <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2010	30
Kuwait	29,3	Alshubaili <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Poser	2000	31
Irán (Fars)	29,3	Izadi <i>et al.</i> <sup>(133)</sup>	–	2013	72,1
Taiwán	25,0	Lai <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2000-2005	2,96
China (Taiwan)	23,4	Tsai <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	–	2001	1
China (Hong Kong)	22,5	Lau <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	–	2005	4
Hong Kong	22,1	Lau <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Poser	1996-2006	4,8
India (Mangalore)	15,0	Pandit <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2011-2013	8,35
<b>África</b>					
Egipto	30,06	Tallawy <i>et al.</i> <sup>(15)</sup>	–	2009-2012	13,79
Sudáfrica (población blanca)	–28,3	Bhigjee <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2005	25
Sudáfrica (población negra)	–28,3	Bhigjee <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2005	0,22
<b>Oceanía</b>					
Nueva Zelanda	–38,5	Taylor <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2006	72,4
Nueva Zelanda	–38,5	Chancellor <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Mc Donald	2000	50
Australia (Tasmania)	–42,0	Simpson <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2009	125,2

**Anexo 2.** Incidencia de esclerosis múltiple (EM) según la latitud. Estudios de incidencia realizados a partir del año 2000

Región	Latitud	Autor	Criterios diagnósticos de EM	Periodo	Incidencia
<b>Europa</b>					
Irlanda (Isla de Man)	54,2	Simpson <i>et al.</i> <sup>(123)</sup>	McDonald	2006-2011	6,86
Francia (Lorraine)	48,8	Debouverie <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	1999-2002	6,4
Francia (Bretaña)	47,5	Yaouanq <i>et al.</i> <sup>(134)</sup>	Poser/McDonald	2000-2001	4,28
Italia (Ferrara)	44,9	Granieri <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2000-2003	4,7
San Marino	43,9	Granieri <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	1990-2005	7,9
Herzegovina	43,0	Klupka-Saric <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	McDonald	1994-2003	1,6
España (Santiago de Compostela)	42,5	Ares <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	1998-2003	5,3
España (La Rioja)	42,3	Bártulos-Iglesias <i>et al.</i> <sup>(126)</sup>	Poser/McDonald	2001-2011	3,5
España (Girona)	41,9	Otero-Romero <i>et al.</i> <sup>(135)</sup>	McDonald	2009	3,6
España (Aragón)	41,6	Modrego <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	1994-2002	4,6
Italia (Salerno)	40,7	Iuliano <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2001-2005	4,4
Grecia (Rion-Patras)	38,8	Papathanasopoulos <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2002-2006	10,7
España (Murcia)	38,0	Carreon-Guarnizo <i>et al.</i> <sup>(128)</sup>	Poser/McDonald	2008-2014	5,8
Italia (Sicilia)	38,0	Ragonese <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	1992-2000	4,0
Italia (Sicilia)	37,8	Nicoletti <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	1991-2000	18,2
Italia (Sicilia)	37,5	Grimaldi <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	1993-2002	9,2
España (Sevilla)	37,4	Izquierdo <i>et al.</i> <sup>(129)</sup>	Poser	1991-2011	4,6
España (Las Palmas)	28,0	Aladro <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	1998-2002	4,1
<b>América</b>					
Canadá (Alberta)	54,0	Warren <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	—	2000-2004	23,3
Canadá (Saskatoon)	52,1	Hader <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	2000-2004	7,9
EE. UU. (Olmsted)	44,0	Mayr <i>et al.</i> <sup>(3)</sup>	Poser	1985-2000	7,5
<b>Asia</b>					
Japón	43,0	Houzen <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Poser	1990-2004	0,6
Irán (Tehran)	35,4	Elhami <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	Poser/McDonald	1989-2009	2,93
Irán	32,4	Etamadifar <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2013	5,87
Irán (Isfaham)	32,4	Etamadifar <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2003-2010	9,1
Irán (Isfahan)	32,4	Saadatnia <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2005	3,6
Irán (Khuzestan)	32,1	Sharafaddinzadeh <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	1997-2009	2,20
Irán (Fars)	29,3	Izadi <i>et al.</i> <sup>(133)</sup>	—	2002-2012	5,2
Taiwán	25,0	Lai <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2000-2005	0,79
<b>Oceanía</b>					
Australia (Tasmania)	-42,0	Simpson <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	McDonald	2001-2009	3,7

# BIBLIOGRAFÍA

1. **Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR.** Concepto y usos de la epidemiología. En: Royo Bardonado MA, Damián Moreno J. Método epidemiológico. Madrid: ENS-Instituto de Salud Carlos III; 2009. pp: 8-17.
2. **Fernández-Fernández O, Montalbán Gairín X.** Epidemiología descriptiva de la esclerosis múltiple. En: Epidemiología de la esclerosis múltiple. Barcelona: Acción Médica; 2011. pp: 29-43.
3. **Koch-Henriksen N, Sorensen PS.** The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9: 520-32.
4. **Compston A, Lassmann H, McDonald I.** The story of multiple sclerosis. En: Compston A, Confavreux C, Lassmann H, et al. (eds.). *McAlpine's multiple sclerosis* (4th ed.). Londres: Elsevier; 2005. pp: 3-68.
5. **Kurtzke JF.** The geographical distribution of multiple sclerosis: an update with special reference to Europe and the Mediterrean región. *Acta Neurol Scand* 1980; 62: 65-80.
6. **Pryse-Phillips W.** The epidemiology of multiple sclerosis. En: Cook S (ed.). *Handbook of multiple sclerosis*. Nueva York: Marcel Dekker; 1990. pp: 1-24.
7. **Zivadinov L, Iona L, Monti-Bragadin L, et al.** The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. A meta-analysis study. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 65-74.
8. **Vukusic S, Van Bockstaël, Gosselin S, Confavreux C.** Regional variations of multiple sclerosis prevalence in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 707-9.
9. **Kalafatova O.** Geographic and climatic factors and multiple sclerosis in some districts of Bulgaria. *Neuroepidemiology* 1987; 6: 116-9.
10. **Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI.** Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol* 2007; 254: 471-7.
11. **Detels R, Visscher BR, Malmgren RM, Coulson AH, Lucia MV, Dudley JP.** Evidence for lower susceptibility to multiple sclerosis in Japanese-Americans. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 303-10.
12. **Fawcett J, Skegg DC.** Geographic distribution of MS in New Zealand: evidence from hospital admissions and deaths. *Neurology* 1998; 38: 416-8.
13. **Skegg DC, Corwin PA, Craven RS, Malloch JA, Pollock M.** Occurrence of multiple sclerosis in the north and south of New Zealand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 134-9.
14. **Gronlie SA, Myrvoll E, Hansen G, Gronning M, Mellgren SI.** Multiple sclerosis in North Norway, and first appearance in an indigenous population. *J Neurol* 2000; 247: 129-33.
15. **Heydapour P, Khoshikish S, Abtahi S, Moradi-Lakeh M, Ali Sahraian M.** Multiple Sclerosis epidemiology in Middle East and North Africa: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2015; 44: 232-44.
16. **Makhani N, Morrow SA, Fisk J, Evans C, Beland SG, Kulaga S, et al.** MS incidence and prevalence in Africa, Asia, Australia and New Zealand: a systematic review. *Mult Scler* 2014; 3: 48-60.
17. **Multiple Sclerosis International Federation.** Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. Londres: Multiple Sclerosis International Federation; 2013.
18. **Westerlind H, Stawiarz L, Fink K, Hillert J, Manouchehrinia A.** A significant decrease in diagnosis of primary progressive multiple sclerosis: a cohort study. *Mult Scler* 2016; 22 (8): 1071-9.
19. **Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al.** Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 932-6.

20. Hader WJ, Yee IM. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *Neurology* 2007; 69: 1224-9.
21. Koch-Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up. *Mult Scler* 1999; 5: 293-6.
22. Compston A, Confavreux C, Lassmann H, et al. *McAlpine multiple sclerosis (4th ed.)*. Londres: Churchill Livingstone; 2006.
23. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122: 231-66.
24. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2015; 14: 263-73.
25. Serafini B, Roiscarelli B, Franciotta D, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *J Exp Med* 2007; 204: 2899-912.
26. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, et al. Epstein-Barr virus antibodies and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Am Med Assoc J* 2001; 286: 3083-8.
27. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, et al. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis: record linkage study. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 1032-5.
28. Sundström P, Juto G, Wadell G, et al. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004; 62: 2277-82.
29. Ponsonby AL, van der Mei, Dwyer T, et al. Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *Am Med Assoc J* 2005; 293: 463-9.
30. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol* 2006; 59: 499-503.
31. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61: 288-99.
32. Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM, et al. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch Neurol* 2007; 64: 72-5.
33. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, et al. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1875-9.
34. Pohl D, Krone B, Rostasy K, et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67: 2063-5.
35. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2013; 13: 3-9.
36. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 824-30.
37. Makhani N, Banwell B, Tellier R, Yea C, McGovern S, O'Mahony J, et al. Viral exposures and MS outcome in a prospective cohort of children with acquired demyelination. *Mult Scler* 2016; 22: 385-8.
38. Fabis Pedrini MJ, Seewann A, Bennett KA, et al. Helicobacter pylori infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females. *J Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 603-7.
39. Leibowitz U, Atanovsky A, Medalie JM, Smith HA, Halpern L, Alter M. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and the level of sanitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 29: 60-8.
40. Fleming JO, Cook TD. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis. *Neurology* 2006; 67: 2085-6.
41. Correale J, Farez M. The impact of parasite infections on the course of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2011; 233: 6-11.
42. Sewell D, Qing Z, Reinke E, et al. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by helminth ova immunization. *Int Immunol* 2003; 15: 59-69.

43. **La Flamme AC, Ruddenklau K, Blackstrom BT.** Schistosomiasis decreases central nervous system inflammation and alters the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Infect Immun* 2003; 71: 4996-5004.
44. **Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK.** Pro-inflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 4615-22.
45. **Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al.** Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 2011; 479: 538-41.
46. **Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, et al.** Role of gut comensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2009; 183: 6041-50.
47. **Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al.** The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6: 263ra158.
48. **Mielcarz DW, Kasper LH.** The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17: 344.
49. **Maassen CB, Claassen E.** Strain-dependent effects of probiotic lactobacilli on EAE autoimmunity. *Vaccine* 2008; 26: 2056-7.
50. **Ezandan J, de Klerk A, Gremmer ER, van Loveren H.** Effects of *Bifidobacterium animalis* administered during lactation on allergic and autoimmune responses in rodents. *Clin Exp Immunol* 2008; 154: 424-31.
51. **Williamson EML, Chahin S, Berger JR.** Vaccines in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16: 36.
52. **Confavreux C, Suissa S, Saddinger P, Bourdes V, Vukusic S; Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group.** Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 319-26.
53. **Stoka JS, Pryse-Phillips WE, Stefanelli M.** The relation of ultraviolet radiation and multiple sclerosis in Newfoundland. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 69-74.
54. **Van der Mei I, Ponsonby AL, Blizzard L, Dwyer T.** Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 168-74.
55. **Beretich BD, Beretich TM.** Explaining multiple sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis. *Mult Scler* 2009; 15: 891-8.
56. **Orton SM, Wald L, Confavreux C, et al.** Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology* 2011; 76: 425-31.
57. **Dwyer T, van der Mei I, Ponsonby AL, et al.** Melanocortin 1 receptor genotype, past environmental sun exposure, and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 583-9.
58. **Cantorna MT.** Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 230-3.
59. **Deluca HF, Cantorna MT.** Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579-85.
60. **Griffin MD, Lutz W, Phan VA, et al.** Dendritic cell modulation by 1 $\alpha$ , 25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 6800-5.
61. **Hayes CE, Nashold FE, Spach KM et al.** The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol* 2003; 49: 277-300.
62. **Nagpal S, Na S, Rathnachalam R.** Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87.
63. **Tavera-Mendoza LE, White JH.** Cell defenses and the sunshine vitamin. *Sci Am* 2007; 297: 62-72.

64. Holick M. Vitamin D. En: Shils ME, et al. (eds.). Modern nutrition in health and disease. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2006. pp. 376-95.
65. Hayes CE, Nashold FE, Mayne CG, Spanier JA, Nelson CD. Vitamin D and multiple sclerosis. En: Feldman D, Pike JW, Adams JS (eds.). Vitamin D. San Diego: Elsevier; 2011. pp. 1843-77.
66. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60-5.
67. Simpson S Jr, Taylor B, Bizzard A, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapses in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 193-203.
68. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012; 72: 234-40.
69. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-8.
70. Salzer J, Hallmans G, Nyström M, Stenlund H, Wadell G, Sundström P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79: 2140-5.
71. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 1146-60.
72. Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991; 87: 1103-7.
73. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 7861-4.
74. Spach KM, Hates CE. Vitamin D<sub>3</sub> confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol* 2005; 175: 4119-26.
75. Sundström P, Salzer J. Vitamin D and multiple sclerosis- from epidemiology to prevention. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 56-61.
76. Bjornevik K, Riise T, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Holmoy T, et al. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Mult Scler* 2014; 20: 1042-9.
77. Russell WR. Multiple sclerosis: occupation and social group at onset. *Lancet* 1971; 298: 832-4.
78. Kurtzke JF, Page WF. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: VII. Risk factors for MS. *Neurology* 1997; 48: 204-13.
79. Green C, Yu BN, Marrie RA. Exploring the implications of small-area variation in the incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1059-66.
80. Goulden R, Riise T, Myhr KM, Pugliatti M, Wolfson C. Does low socioeconomic status in early life protect against multiple sclerosis? A multinational, case-control study. *Eur J Neurol* 2016; 23: 168-74.
81. Goulden R, Ibrahim T, Wolfson C. Is high socioeconomic status a risk factor for multiple sclerosis? A systematic review. *Eur J Neurol* 2015; 22: 899-911.
82. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 1461-5.
83. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 69-74.
84. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1122-4.
85. Rodríguez Regal A, del Campo Amigo M, Paz-Esquete J, et al. Estudio de casos y controles sobre la influencia del hábito tabáquico en la esclerosis múltiple. *Neurología* 2009; 24: 177-80.

86. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 696-701.
87. Sundström P, Nyström L, Hallmans G. Smoke exposure increases the risk for multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008; 15: 579-83.
88. Manouchehrina A, Tench CR, Maxted J, Bibani RH, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain* 2013; 136: 2298-304.
89. Roudbari SA, Ansar M, Yousefzad A. Smoking as a risk factor for development of secondary progressive multiple sclerosis: a study in IRAN, Guilan. *J Neurol Sci* 2013; 330: 52-5.
90. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 788-93.
91. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, et al. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007; 130: 2589-95.
92. Montgomery SM, Bahmanyar S, Hillert J, et al. Maternal smoking during pregnancy and multiple sclerosis amongst offspring. *Eur J Neurol* 2008; 1398-402.
93. Wang Y, Rui L, Yan J, Wan Y, Tao J, Chen B, et al. The epidemiology of alcohol consumption and multiple sclerosis: a review. *Neurol Sci* 2015; 36: 189-96.
94. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol* 2014; 71: 300-5.
95. Swank RL. Multiple sclerosis: a correlation of its incidence with dietary fat. *Am J Med Sci* 1950; 220: 421-30.
96. Swank RL, Dugan BB. Viewpoint: effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *Lancet* 1990; 336 (8706): 37-9.
97. Alter M, Yamoore M, Harshe M. Multiple sclerosis and nutrition. *Arch Neurol* 1974; 31: 267-72.
98. Fitzgerald G, Hardbige LS, Forti A, et al. The effect of nutritional counseling on diet and plasma EFA status in multiple sclerosis patients over 3 years. *Hum Nutr Appl Nutr* 1987; 41A: 297-310.
99. Sepcic J, Mesaros E, Materljan E, et al. Nutritional factors and multiple sclerosis in Gorski Kotar, Croatia. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 234-40.
100. Ghadirian P, Jain M, Ducic S, et al. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 845-52.
101. Swank RL, Grimsgaard A. Multiple sclerosis: the lipid relationship. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1387-93.
102. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvazan H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 2013; 496: 518-22.
103. Wu C, Yosef N, Thalhammer T, Zhu C, Xiao S, Kishi Y, et al. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature* 2013; 496: 513-7.
104. Hucke S, Wiendl H, Klotz L. Implications of dietary salt intake for multiple sclerosis pathogenesis. *Mult Scler* 2016; 22: 133-9.
105. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology* 2009; 73 (19): 1543-50.
106. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler* 2013; 19: 1323-9.
107. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler* 2012; 18 (9): 1334-6.
108. Goodin DS. Relationship between multiple sclerosis exacerbation and stress. *Psychosom Med* 2004; 66: 287-8.

109. Goldacre MJ, Abisgold JD, Yeates DGR, et al. Risk of multiple sclerosis after head injury: record linkage study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 351-3.
110. Golan D, Somer E, Dishon S, et al. The impact of exposure to war stress on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 64: 143-9.
111. Heesen C, Gold SM, Huitinga I, Reul JM. Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis- a review. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 604-18.
112. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 2004; 328: 731.
113. Roostaei T, Sahraian M, Hajeaghaee S, Gholipour T, Togha M, Siroos B, et al. Impact of melatonin on motor, cognitive and neuroimaging indices in patients with multiple sclerosis. *Iran J Allerg Asthma Immunol* 2015; 14: 589-95.
114. Álvarez-Sánchez N, Cruz-Chamorro I, López-González A, Utrilla JC, Fernández-Santos JM, Martínez-López A, et al. Melatonin controls experimental autoimmune encephalomyelitis by altering the T effector/regulatory balance. *Brain Behav Immun* 2015; 50: 101-14.
115. Gholipour T, Ghazizadeh T, Babapour S, Mansouri B, Ghafarpour M, Siroos B, et al. Decreased urinary level of melatonin as a marker of disease severity in patients with multiple sclerosis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2015; 14: 91-7.
116. Damasceno A, Moraes AS, Farias A, Damasceno BP, dos Santos LM, Cendes F. Disruption of melatonin circadian rhythm production is related to multiple sclerosis severity: a preliminary study. *J Neurol Sci* 2015; 353: 1-2.
117. Matsumoto T, Nakamura I, Miura A, Momoyama G, Ito K. New-onset multiple sclerosis associated with adalimumab treatment in rheumatoid arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumat* 2013; 32: 271-5.
118. Sharief MK, Hentges R. Association between tumor necrosis factor-alpha and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 467-72.
119. Selmaj K, Raine CS, Farooq M, Norton WT, Brosnan CF. Cytokine cytotoxicity against oligodendrocytes. Apoptosis induced by lymphotoxin. *J Immunol* 1991; 147: 1522-9.
120. Selmaj KW, Raine CS. Experimental autoimmune encephalomyelitis: immunotherapy with anti-tumor necrosis factor antibodies and soluble tumor necrosis factor receptors. *Neurology* 1995; 45: S44-S49.
121. Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, Boringa JB, Bertelsmann FW, von Blomberg BM, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996; 47: 1531-4.
122. Group TLMSSGaTUoBCMMA. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1999; 53: 457-65.
123. Simpson S Jr, Mina S, Morris H, Mahendran S, Taylor B, Boggild M. The epidemiology of multiple sclerosis in the Isle of Man: 2006-2011. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 381-8.
124. Marcoci C, Lisnic V, Gavriluc M, Odainic O, Sangheli M, Belenciuc A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the Republic of Moldova. *Neuroepidemiology* 2016; 46: 166-72.
125. Bezzini D, Policardo L, Meucci G, Ulivelli M, Bartalini S, Profili F, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Tuscany (Central Italy): a study based on validated administrative data. *Neuroepidemiology* 2016; 46: 37-42.

126. **Bártulos Iglesias M, Marzo Sola ME, Estrella Ruiz LA, Bravo Anguiano Y.** Epidemiological study of multiple sclerosis in La Rioja. *Neurologia* 2015; 30: 552-60.
127. **Bargagli AM, Colais P, Agabiti N, Mayer F, Buttari F, Centonze D, et al.** Prevalence of multiple sclerosis in the Lazio region, Italy: use of an algorithm based on health information systems. *J Neurol* 2016; 263: 751-9.
128. **Carreon-Guarnizo E, Andreu-Reinon E, Cerdan-Sanchez M, Carrasco-Torres R, Hernandez-Clares R, Prieto-Valiente L, et al.** Prevalence of multiple sclerosis in the Region of Murcia. *Rev Neurol* 2016; 62: 396-402.
129. **Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G.** Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 111-7.
130. **Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madrona JC, Alonso A, et al.** Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler* 2012; 18: 372-6.
131. **Calmon AB, Pereira F, Marin B, Preux PM, Alvarenga RP.** Prevalence of Multiple Sclerosis in the City of Volta Redonda - Rio De Janeiro, Brazil Using the Capture-Recapture Method. *Neuroepidemiology* 2016; 46: 88-95.
132. **Finkelsztejn A, Lopes JS, Noal J, Finkelsztejn JM.** The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72: 104-6.
133. **Izadi S, Nikseresht AR, Poursadeghfard M, Borhanhaghghi A, Heydari ST.** Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Fars Province, Southern Iran. *Iran J Med Sci* 2015; 40: 390-5.
134. **Yaouanq J, Tron I, Kerbrat A, Leray E, Hamonic S, Merienne M, et al.** Register-based incidence of multiple sclerosis in Brittany (north-western France), 2000-2001. *Acta Neurol Scand* 2015; 131: 321-8.
135. **Otero-Romero S, Ramió-Torrentà L, Pericot I, Carmona O, Perkal H, Saiz A, et al.** Onset-adjusted incidence of multiple sclerosis in the Girona province (Spain): evidence of increasing risk in the south of Europe. *J Neurol Sci* 2015; 359: 146-50.

# [ Índice ]

## { Avances en el diagnóstico y la terapéutica de la esclerosis múltiple. Marco legal }

Abordaje terapéutico actual

Autora: Irene Moreno Torres<sup>1</sup>

Editores: Juan Antonio García-Merino<sup>2</sup>, Óscar Fernández Fernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Esclerosis Múltiple. <sup>2</sup> Unidad de Neuroinmunología. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

<sup>3</sup> Instituto de Neurociencias Clínicas. Hospital Regional Universitario de Málaga

1/ Introducción

2/ Nuevos objetivos terapéuticos

3/ Nuevas opciones terapéuticas

4/ Nuevas estrategias

Bibliografía

## Resumen

---

*La investigación básica y clínica de la esclerosis múltiple ha experimentado un desarrollo muy importante en los últimos años. El diagnóstico y los tratamientos tempranos han cobrado una importancia destacable dado el beneficio demostrado en la reducción de la progresión de la discapacidad a largo plazo. Este hecho ha llevado a la modificación de los criterios diagnósticos que permiten el inicio del tratamiento ante la primera manifestación clínica de la enfermedad. Los objetivos del tratamiento también han sufrido modificaciones y se habla de la importancia del control no sólo de la inflamación, reflejada en la actividad clínica, sino también de la neurodegeneración, valorada a través de la acumulación de la discapacidad. Diferentes herramientas están siendo usadas para medir estas variables y es de resaltar el papel de la resonancia magnética, la cual, a través de medidas de atrofia cerebral, puede llegar a ser un buen reflejo de la neurodegeneración. Múltiples biomarcadores están siendo testados para definir diagnóstico, pronóstico y monitorización de los tratamientos. Las opciones terapéuticas se han ampliado con la aparición de nuevos tratamientos con diferentes mecanismos de acción y vías de administración, lo cual ofrece la posibilidad de intentar acercarse a una terapia cada vez más individualizada. Nuevas estrategias en el escalado terapéutico se están evaluando para ofrecer la mejor alternativa a los pacientes refractarios y se postulan la terapia de inducción y las terapias combinadas como alternativas útiles en un futuro de corroborarse no sólo su seguridad sino su eficacia.*

## 1 / Introducción

---

La esclerosis múltiple (EM) es una de las enfermedades neurológicas que han experimentado un mayor desarrollo a lo largo de las últimas décadas. Esto se ha traducido en cambios importantes no sólo en la comprensión de la patogenia de la enfermedad o el conocimiento de la importancia de aspectos epidemiológicos, ambientales o genéticos. También ha determinado cambios en la actuación práctica de la clínica diaria. Hoy en día la información sobre el impacto que el diagnóstico y el tratamiento precoces tienen en el pronóstico de los pacientes ha conducido a iniciar el tratamiento desde estadios tempranos de la enfermedad, con la finalidad de controlar la inflamación y evitar la neurodegeneración asociada.

El número de medicamentos disponibles se ha incrementado notablemente, así como la complejidad de su uso. A medida que se avanza en la comprensión de la patogenia, se van redirigiendo los objetivos terapéuticos hacia el control de aspectos más específicos de la inmunidad y orientados en función de características individuales de los pacientes.

En este capítulo se expone una visión global de los cambios en el diagnóstico, en los objetivos terapéuticos y en los tratamientos ocurridos en los últimos años.

## 2 / Nuevos objetivos terapéuticos

---

### Importancia del diagnóstico y el tratamiento tempranos

Desde el inicio del milenio se han venido revisando con frecuencia los criterios diagnósticos; en 2001, se incluyó la resonancia magnética (RM) como elemento fundamental de dichos criterios y, en 2010, los criterios radiológicos de diseminación en tiempo (DIT) y diseminación en espacio (DIS) se han simplificado de manera que puede hacerse el diagnóstico de EM con el primer episodio clínico (síndrome desmielinizante aislado –SDA–) y, por ende, se ha aumentado la posibilidad de ofrecer terapias modificadoras de la enfermedad incluso en estadios muy tempranos. Un estudio con 178 pacientes con diagnóstico de SDA y seguimiento clínico hasta 6 años comparó la aplicación de los antiguos criterios de Poser, las versiones anteriores y la última actualización de los criterios de McDonald (2010), y encontró que la aplicación de criterios cada vez menos restrictivos y más actuales disminuía progresivamente el tiempo medio para hacer el diagnóstico de EM. Con los criterios de Poser, el tiempo medio de diagnóstico de EM era de 23 meses y, con los criterios actuales, este tiempo se ha reducido a 6,2 meses, aumentando la sensibilidad de un 60 a un 72% sin disminuir la especificidad, que es cercana al 90% ( $p < 0,001$ )<sup>(1)</sup>.

En los pacientes sin evidencia clínica pero con hallazgos incidentales de desmielinización (síndrome radiológico aislado –RIS–), no es posible hacer un diagnóstico de EM, pero su sospecha puede elevarse, ya que lesiones cervicales o torácicas en la médula

espinal, edad menor de 37 años y sexo masculino conllevan una mayor probabilidad de diagnóstico de EM, de manera que estos pacientes deben ser seguidos muy de cerca<sup>(2)</sup>.

Las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) han demostrado que no sólo son efectivas en la reducción del número de brotes y la disminución de la actividad lesional en RM, sino que también tienen un efecto de enlentecimiento de la progresión de discapacidad.

En el año 2007, el estudio *BENEFIT* con IFN $\beta$ -1b, realizado en pacientes con un primer episodio sugestivo de EM, demostró que la intervención temprana con TME retrasa el desarrollo de discapacidad y esto determinó la importancia del uso de tratamiento ante la primera manifestación clínica<sup>(3)</sup>. Posteriormente, se realizaron estudios de extensión a 5, 8 y 11 años, en los cuales se ratificó este beneficio<sup>(4-6)</sup>.

En pacientes con SDA tratados con TME, los estudios *CHAMPS*<sup>(7)</sup>, *ETOMS*<sup>(8)</sup> y *BENEFIT*<sup>(3)</sup> (IFN- $\beta$  vs. placebo) y el estudio *PreCISe*<sup>(9)</sup> (acetato de glatirámico vs. placebo) demostraron un retraso en la aparición de un segundo brote<sup>(10)</sup>. Toda la información disponible avala la necesidad de disponer de un diagnóstico precoz y el beneficio del tratamiento temprano.

A pesar de que el diagnóstico de la EM sigue siendo clínico con apoyo cada vez más importante de las pruebas de imagen, no podemos dejar de lado avances en los últimos años con respecto a otras pruebas diagnósticas, que aunque no se encuentran dentro de los criterios, son de gran utilidad para la orientación en pacientes con dudas diagnósticas. El líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene una especial importancia en este aspecto.

La presencia de bandas oligoclonales (BOC) de IgG en LCR tiene una sensibilidad que varía desde valores cercanos al 94% cuando la sospecha clínica es alta, hasta valores tan bajos como un 61% cuando otras enfermedades inflamatorias se incluyen en el diagnóstico diferencial o ante la presencia de lesiones inespecíficas de sustancia blanca<sup>(11)</sup>. La especificidad se encuentra en torno al 70% y este bajo valor hace que sólo tenga validez en determinados escenarios clínicos. Las BOC son más frecuentes en las formas con brotes<sup>(12)</sup>, tienen una gran importancia diagnóstica en casos como SDA con baja carga lesional, donde se ha demostrado que su presencia (ya sea IgG o IgM, principalmente si son lipídiospecíficas) aumenta significativamente el riesgo de un segundo brote independientemente de la RM<sup>(13)</sup>, o en pacientes RIS en quienes la presencia de BOC IgG asociadas a alta carga lesional aumenta el riesgo de conversión a EM<sup>(14)</sup>. Asimismo, se ha demostrado que la presencia de BOC IgM aumenta el riesgo de progresión de la discapacidad y disminuye el tiempo para alcanzar una EDSS (*expanded disability status scale*) > 4 en pacientes con EM recurrente remitente (EMRR)<sup>(15)</sup>.

Otra prueba importante a valorar en pacientes con dudas diagnósticas es la tomografía de coherencia óptica, ya que se ha demostrado que un importante adelgazamiento de las fibras de las capas nucleares externas de la retina se asocia a mayores tasas de progresión de la discapacidad<sup>(16)</sup> y este hallazgo en estadios clínicos incipientes podría orientar hacia la necesidad de tratamiento más temprano.

## Control de la inflamación

Una de las modificaciones más acertadas en la categorización de las formas de EM ha venido dada por la nueva definición de los fenotipos de la enfermedad que simplifican

definiciones anteriores y utilizan modificadores fundamentales como son la actividad (clínica o radiológica) y la progresión, tanto en las formas con brotes como en las progresivas, eliminando definiciones anteriores como la forma progresiva<sup>(17)</sup>.

Fisiopatológicamente, la EM está caracterizada por 2 procesos distintos: por un lado, la inflamación que se manifiesta primordialmente en las etapas tempranas de la enfermedad y que se relaciona con las lesiones focales, los brotes clínicos y el incremento de permeabilidad transitoria de la barrera hematoencefálica y, por otro lado, el proceso de neurodegeneración que está presente desde estadios muy tempranos y que se relaciona con la discapacidad a largo plazo y con la atrofia cerebral y espinal, pero que gracias a los mecanismos de compensación como el reclutamiento de nuevas vías y la reserva funcional, puede pasar desapercibido en etapas tempranas<sup>(18)</sup>. Por esta razón, se hace necesario que dentro de los objetivos terapéuticos se incluya no sólo la monitorización de la actividad clínica y radiológica que da una idea de la inflamación en el sistema nervioso central (SNC), sino una valoración más exhaustiva de discapacidad y funcionalidad que nos ayude a monitorizar los procesos de neurodegeneración.

La RM ha cobrado mucha importancia en el seguimiento de la actividad inflamatoria de los pacientes, ya que nuevas lesiones son 5-10 veces más frecuentes que los brotes y ha hecho que la RM se haya considerado como un virtual marcador subrogado de actividad clínica<sup>(19)</sup>. Sin embargo, los mejores datos de inflamación se obtienen a través de una combinación de medidas clínicas y radiológicas. Los criterios de Rfó<sup>(20)</sup> y, más recientemente, el concepto NEDA (*no evidence of disease activity*), que incluye ausencia de brotes, ausencia de nuevas lesiones en RM (T2 y Gd+) y ausencia de progresión en la EDSS, se postulan como candidatos para una adecuada monitorización. Pese a esto, existe un 10-20% de pacientes de los grupos placebo en los ensayos clínicos que son NEDA; por lo tanto, no es posible saber si este estado refleja una buena respuesta al tratamiento o una evolución benigna de la enfermedad<sup>(21)</sup>. Sin embargo, en un estudio publicado en 2015, se demostró la dificultad de mantener el NEDA incluso con tratamiento. Un 46% de los pacientes alcanzó el NEDA al año, un 27% a los 2 años y sólo un 7,9% a los 7 años. Estadísticamente hablando, sólo la medición del NEDA a los 2 años tuvo un valor predictivo positivo favorable; mediciones con más tiempo de tratamiento no son un buen predictor de la actividad de la enfermedad, lo cual indica que probablemente el concepto NEDA tenga que ser revaluado<sup>(22)</sup>.

El primer fármaco en demostrar su capacidad para alcanzar el NEDA fue el natalizumab, con el que la proporción aumentó 5 veces más (37 frente a 7%) respecto a placebo<sup>(23)</sup>. No existen estudios comparativos entre los diferentes TME para valorar la probabilidad de alcanzar el NEDA. Nixon *et al.* realizaron un estudio que calculó el riesgo estimado de alcanzar el NEDA partiendo de los estudios frente a placebo y analizando los datos comparativamente entre diferentes TME, y encontró que el fingolimod parece ser superior al dimetilfumarato y la teriflunomida tanto en el análisis general como en el de las medidas compuestas<sup>(24)</sup>.

Otro objetivo recientemente implementado es la disminución de la EDSS de base. En el año 2009, el estudio CAMMS223 demostró que el alemtuzumab no sólo retrasó el aumento en esta escala de discapacidad frente a placebo sino que incluso disminuyó su valoración de base<sup>(25)</sup>. En un análisis posterior, en 2012, este efecto permanecía<sup>(26)</sup>.

## Control de la neurodegeneración

La valoración de la neurodegeneración, relacionada estrechamente con la progresión de la discapacidad, es más complicada que la valoración de la inflamación, ya que no contamos hasta ahora con una manera objetiva de medición. Desde hace 50 años se introdujo la conocida escala EDSS, cuya mayor ventaja es que la mayoría de los neurólogos están familiarizados con ella, pero no deja de ser una escala subjetiva cuyos resultados no son óptimamente reproducibles por distintos evaluadores a pesar de los esfuerzos por la estandarización. La escala EDSS se basa principalmente en la funcionalidad de la marcha, quedando relegados aspectos tan importantes como el deterioro cognitivo y la función de las extremidades superiores. A este respecto, se han validado una serie de pruebas que intentan cuantificar de maneja objetiva el déficit cognitivo, como el Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), una prueba altamente reproducible y predictora de evolución a fases progresivas y empeoramiento de la EDSS que, sumada a una prueba para valoración visual (*Sloan low-contrast letter acuity*), se usa como objetivo secundario en los ensayos clínicos<sup>(25)</sup>.

En un metaanálisis publicado en 2015 donde se incluyeron todos los estudios con TME vs. placebo (*ADVANCE, AFFIRM, DEFINE, FREEDOMS, FREEDOMS II, GALA, IFN $\beta$ -MS, MSCRG, PRISM, TEMSO y TOWER*) y los escasos estudios comparativos entre tratamientos (*TRANSFORMS, TENERE y CONFIRM*), se confirmó que todas las opciones terapéuticas actuales son efectivas en reducir la discapacidad (valorada por EDSS y MSFC) independientemente de la vía de administración y la línea de tratamiento<sup>(27)</sup>. A pesar de estos datos, las actuales medidas de discapacidad no parecen suficientes a la hora de predecir y/o evitar la neurodegeneración, y se hacen necesarias otras formas de valoración.

En cuanto a la información sobre el pronóstico que puede aportar la RM convencional, se sabe que el número de lesiones está relacionado con una peor evolución de la discapacidad después de 20 años<sup>(28)</sup> y que la localización infratentorial está asociada a una peor evolución de la discapacidad<sup>(29)</sup>, aunque no está claro el papel que desempeñan las lesiones espinales en ausencia de lesiones cerebrales. Por otro lado, los llamados “agujeros negros”, que son lesiones de larga evolución hipointensas en T1, se han relacionado con daño axonal y su presencia es indicación de un proceso neurodegenerativo en progreso<sup>(30)</sup>.

También se ha demostrado que la pérdida de volumen cerebral es mayor en pacientes con EM que en individuos sanos y es independiente de los fenotipos clínicos de la enfermedad<sup>(31)</sup>. Esta atrofia cerebral ha suscitado una gran expectación como medida de discapacidad; por su potencial valor pronóstico y su disminución secundaria al tratamiento se propone como objetivo terapéutico. Popescu *et al.*<sup>(32)</sup> publicaron un estudio en 2013 con 261 pacientes, que demostró que tanto la atrofia central como global en una RM basal predicen la EDSS a 10 años. También en este estudio, la atrofia central combinada con el volumen de carga lesional fue asimismo un buen predictor de la EDSS a 10 años, sobre todo en los pacientes con EMRR. Estos datos se reforzaron en el estudio de Hofstetter<sup>(33)</sup>, en el que la atrofia de la sustancia gris se relacionó fuertemente con la EDSS en pacientes con EMRR.

Un año más tarde se publicó un estudio prospectivo en pacientes SDA, donde se observó que aquellos que presentaron una progresión de la discapacidad mantenida du-

rante 24 semanas presentaban en las RM seriadas aumento en el volumen del ventrículo lateral, disminución del volumen de sustancia gris y menor volumen cortical en comparación con aquellos que permanecieron estables clínicamente. Todo ello indica que el seguimiento de estas medidas de atrofia cerebral puede tener un valor importante en la detección de neurodegeneración en este grupo de pacientes. También se relacionaron el aumento en la tasa de acumulación de lesiones en T2, el aumento en el porcentaje de cambio de volumen cerebral (PBVC) y del ventrículo lateral con una probabilidad más elevada de conversión a EMRR<sup>(34)</sup>. Los resultados en cuanto a la variable PBVC no se encontraron relacionados con la conversión a EMRR, pero sí confirmaron su relación con el grado de discapacidad en un estudio posterior<sup>(35)</sup>.

Se han hecho esfuerzos para relacionar las medidas de volumetría cerebral con las demás variables cognitivas y se ha observado que el volumen de carga lesional de base predice cambios en las pruebas cognitivas como el PASAT, las medidas basales de atrofia cerebral (global y central) y lesiones en sustancia blanca aparentemente normal predicen cambios en el MSFC y el Timed-25 Foot Walk: cada punto porcentual de disminución en el volumen cerebral calculado por SIENA se asoció a una disminución de 1,4 puntos en el test de símbolos (SDMT) y de 1,5 letras en la prueba de visión de letras de bajo contraste (LCLA)<sup>(36)</sup>.

Un metaanálisis de 13 estudios con más de 13.500 pacientes EMRR demostró que los efectos de los TME en la progresión de la discapacidad a 2 años se relacionaban con la atrofia cerebral ( $R^2 = 0,48$ ;  $p = 0,001$ ) y con las lesiones activas en la RM<sup>(37)</sup>, de lo cual se puede inferir que el seguimiento de medidas de atrofia cerebral podría llegar a ser un marcador de respuesta a los tratamientos en cuanto a prevenir la discapacidad.

Como se comentó anteriormente, el concepto NEDA como objetivo terapéutico se ha valorado para la medición de la inflamación, pero su papel en la medición de la neurodegeneración no ha podido ser demostrado. Damasceno *et al.*<sup>(38)</sup> y Nigaard *et al.*<sup>(39)</sup> evaluaron si las medidas de atrofia cerebral más las valoraciones cognitivas periódicas se relacionaban con el tradicional NEDA y ambos encontraron que, a pesar de que la atrofia cerebral era menor en los pacientes NEDA, ésta no se correlacionó con los cambios en la esfera cognitiva sino con una menor actividad en la RM.

Al incluir de manera retrospectiva el análisis de volumetría (PBVC) al tradicional NEDA (NEDA-4) en 2 estudios de fase 3 con fingolimod, se observó una disminución en la consecución del objetivo NEDA-4 del 31 a un 19,7% en ambos casos superior a placebo, lo cual sugiere que la variable de atrofia cerebral podría aportar un beneficio en el seguimiento de la enfermedad<sup>(40)</sup>. Por esta razón, en el último año se habla de la necesidad de incluir la volumetría cerebral como una cuarta variable al objetivo NEDA, pero el problema es que actualmente no existe una estandarización ni un protocolo válido para la realización de mediciones de volumetría en la práctica clínica habitual.

Nuevas técnicas y secuencias de RM avanzan en la búsqueda de medidas de detección de daño tisular que permitan valorar la progresión y predecir la discapacidad, y probablemente se incluyan en la práctica clínica en un futuro cercano. Se trata de medidas que intentan cuantificar los procesos de desmielinización y remielinización como MTR (transferencia de magnetización), DTI (imágenes de tensor difusión) y MRS (espectroscopia por RM). La resonancia convencional es insuficiente para detectar lesiones corticales, que se presentan hasta en el 40% de los pacientes con EM; estas lesiones son

visibles adecuadamente usando secuencias de tipo DIR (*double inversion recovery*). Están en marcha estudios para analizar la correlación de estas técnicas con los nuevos objetivos de tratamiento en EM, pero su uso aún es poco común en la práctica clínica habitual.

Además de la clínica y la RM, existen otros marcadores que han sido estudiados para analizar su valor pronóstico de neurodegeneración. De momento, no se han implementado en la práctica clínica habitual, pero probablemente en un futuro sean considerados a la hora de la monitorización de la neurodegeneración. Tal es el caso de las anteriormente comentadas BOC de IgM en LCR y, más recientemente, la presencia de neurofilamentos y subunidades de neurofilamentos de cadena pesada y ligera, los cuales han demostrado ser un buen indicador de pérdida axonal<sup>(41)</sup> y se correlacionan con mayores puntuaciones en las escalas de discapacidad<sup>(42)</sup>. La quitinasa *3-like1* ha surgido también como un marcador pronóstico, ya que se ve incrementada en el suero de pacientes en las formas progresivas<sup>(43)</sup>, se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar EM después de un SDA y se considera un factor de riesgo de discapacidad<sup>(44)</sup>.

Por otro lado, las pruebas neurofisiológicas han demostrado también un potencial valor pronóstico, más específicamente los potenciales evocados motores (PEM) y los intervalos cortos de inhibición intracortical<sup>(45)</sup>.

Otro marcador que se está postulando como medida de la discapacidad y pronóstico son las escalas PRO (*patient reported outcome*), ya que en ocasiones, a pesar de ausencia de cambios en la EDSS y en la volumetría cerebral, la discapacidad percibida por el paciente aumenta. Escalas como MSIS-29 (Multiple Sclerosis Impact Scale), HAQUAMS (Hamburg Quality of Life Questionnaire in MS), MSNQ (Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire), GNDS (Guy's Neurological Disability Scale), MSWS-12 (12-Item MS Walking Scale) y MUSIQOL (Multiple Sclerosis International Quality of Life) han demostrado ser útiles en la medición de la calidad de vida y del impacto físico y psicológico en la discapacidad de la EM<sup>(46-49)</sup>, así como también se ha demostrado su correlación con medidas de rutina como la EDSS y MSFC<sup>(50)</sup>. También se ha demostrado que los cuidadores de los pacientes pueden ser una fuente confiable de estas medidas de discapacidad<sup>(51)</sup>. No es posible hoy en día determinar cuánto contribuirán estas escalas a la predicción de progresión, pero existen datos muy positivos a este respecto.

## 3 / Nuevas opciones terapéuticas

### Inyectables

Las primeras TME con utilidad demostrada en el tratamiento de la EM fueron los interferones y el acetato de glatirámico, pero su eficacia, aunque validada con muy buena evidencia, es únicamente parcial. Adicionalmente, la presentación inyectable y la frecuencia de la administración a menudo son obstáculos en la adherencia al tratamiento. Recientemente, se ha introducido una nueva opción terapéutica inyectable para los pacientes en

la primera línea de tratamiento, al demostrar su eficacia frente a placebo<sup>(52)</sup>. Se trata del interferón (IFN) beta pegilado, cuyo beneficio principal frente a las otras opciones en la primera línea es la facilidad de administración quincenal, con la ya demostrada seguridad de los otros interferones.

## Nuevos fármacos aprobados

### Natalizumab

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la molécula de adhesión celular VLA-4, que ha demostrado ser muy eficaz en reducir la tasa de brotes y la actividad de la enfermedad frente a placebo<sup>(53)</sup>, aprobado como medicamento de segunda línea y que ha representado una mejora significativa para pacientes con respuesta insuficiente a tratamientos de primera línea. Dado que su mecanismo de acción restringe el tráfico de células inmunitarias al SNC, éste se encuentra en un estado de inmunosupresión relativa que se ha relacionado con infecciones víricas graves como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) causada por el virus JC. La incidencia global de LMP en pacientes que usan natalizumab durante más de 2 años es de 5,5 en 1.000<sup>(54)</sup>. En un estudio publicado en 2012 se establecieron los factores de riesgo para el desarrollo de LMP: uso de inmunosupresión previa, tiempo de tratamiento mayor a 2 años y presencia de anticuerpos contra el virus JC<sup>(55)</sup>. Se ha establecido que en un paciente con anticuerpos JC positivos es razonable un cambio de tratamiento, siempre valorando la relación riesgo/beneficio y de acuerdo con el deseo del paciente. Recientemente, se ha introducido la valoración del índice de virus JC que, sumado a la vigilancia clínica y radiológica estrecha, es de utilidad en el manejo de estos pacientes<sup>(56)</sup>. Se han estudiado nuevos marcadores: recientemente se observó que los pacientes virus JC positivos que tienen también BOC de IgM lipídopépticas en LCR tienen un riesgo similar de LMP que pacientes JC negativos. Esto podría ampliar un poco el rango de pacientes que se benefician de la terapia<sup>(57)</sup>.

### Fingolimod

Más tarde se aprobó un nuevo tratamiento de segunda línea en Europa y de primera línea en los Estados Unidos. Se trata del fingolimod (agonista de receptores de esfingosina 1 fosfato que actúa sobre las células que expresan la molécula de adhesión CCR7 requerida para su salida desde ganglios linfoides a circulación periférica)<sup>(58)</sup>, cuya eficacia en la reducción de la actividad clínica y radiológica quedó demostrada a través del ensayo *FREEDOMS* frente a placebo<sup>(59)</sup> y *TRANSFORMS* frente a IFN<sup>(60)</sup>. Al igual que con natalizumab, con este fármaco también se han presentado efectos adversos secundarios a la inmunosupresión, principalmente infecciones virales por reactivación del virus varicela zóster. Antes de pautar este medicamento, es necesario vigilar la existencia de anticuerpos contra la varicela y, en caso contrario, vacunar al paciente. También se han presentado casos de LMP asociados a fingolimod y se recomienda vigilar periódicamente los niveles linfocitarios y suspender el tratamiento cuando disminuyan por debajo de  $0,2 \times 10^9/L$  o en caso de infección activa grave<sup>(61)</sup>.

## Dimetilfumarato y teriflunomida

Recientemente se han aprobado 2 nuevos fármacos de primera línea que han mostrado eficacia frente a placebo en la reducción de la tasa anualizada de brotes, la actividad de la resonancia y la progresión de la discapacidad<sup>(62-64)</sup>. Se trata de fármacos orales con mecanismos de acción diferentes: dimetilfumarato (activador del factor de transcripción antioxidante Nrf2) y teriflunomida (inhibidor de la síntesis de pirimidinas en las células linfoides proliferativas)<sup>(65)</sup>, que amplían el repertorio terapéutico y facilitan una aproximación al ideal de terapia personalizada en la EM. Su presentación oral supone mayor comodidad para el paciente que los anteriores fármacos inyectables.

También se han presentado casos de LMP con dimetilfumarato<sup>(66,67)</sup> y, por esta razón, la European Medicines Agency (EMA) ha fijado el límite mínimo en el recuento de linfocitos en pacientes con dimetilfumarato en  $0,5 \times 10^9/L$ <sup>(68)</sup>. Se desconoce el riesgo de teriflunomida en casos de tuberculosis latente, pero pacientes con cribado positivo para tuberculosis deben ser sometidos a tratamiento médico estándar antes de iniciar teriflunomida<sup>(69)</sup>.

## Alemtuzumab

El alemtuzumab es otro anticuerpo monoclonal que se ha sumado recientemente al arsenal terapéutico en la EM, por haber demostrado su eficacia y superioridad inicialmente frente a IFN<sup>(70)</sup>, aprobado también como tratamiento de segunda línea<sup>(71)</sup>. Actúa específicamente contra la molécula de superficie CD52 presente en la mayoría de las células efectoras T, B y NK, que son eliminadas a través de citotoxicidad dependiente de anticuerpos, con posterior recuperación de las poblaciones celulares en un lapso de 6 meses a 1 año<sup>(65)</sup>. Se ha denominado fármaco de inducción ya que su administración consigue tasas prolongadas de remisión de la enfermedad. Se pauta 1 vez durante 5 días, con un refuerzo al año. Las tasas de respuesta al tratamiento son altas, pero sus efectos adversos, tales como la inducción de autoinmunidad principalmente tiroidea<sup>(72)</sup>, los casos de púrpura trombocitopénica autoinmune y de síndrome de Goodpasture, deben ser tenidos en cuenta a la hora de decidir el tratamiento frente a otras opciones. Se ha sugerido que los niveles de IL-21 sérica podrían ser útiles como marcadores de riesgo de desarrollar autoinmunidad meses o años tras el tratamiento<sup>(73)</sup>.

## Fármacos en estudio

### Tratamientos dirigidos contra poblaciones celulares

El conocimiento de la implicación, cada vez más importante, de los linfocitos B en la EM ha llevado al estudio de nuevas dianas terapéuticas centradas en esta población celular. Tres anticuerpos monoclonales dirigidos contra células B se han estudiado en EM. El rituximab es un monoclonal quimérico, el ocrelizumab está humanizado y el ofatumumab, más recientemente desarrollado, es humano. Todos ellos están dirigidos contra el antígeno de

superficie CD20, presente en una subpoblación de la línea B de maduración intermedia entre las células proB y las células plasmáticas y determinan una depleción celular por mecanismos distintos de duración variable, sin afectar la producción de anticuerpos<sup>(74)</sup>. Los tratamientos dirigidos contra las células CD20+, rituximab, ocrelizumab y ofatumumab, en estudios de fase 2 han mostrado un buen perfil de eficacia en la EMRR<sup>(75-77)</sup>. En la última reunión del European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), se presentaron con gran entusiasmo los resultados de 2 estudios de fase 3 con ocrelizumab en la forma recidivante remitente y la primariamente progresiva. Los datos están en proceso de publicación, así como su aprobación por las agencias reguladoras. También se encuentra en estudio fase 2 un anticuerpo contra las células CD19 (MEDI-551).

### Tratamientos frente a citocinas y receptores

Muchas citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias han sido estudiadas como dianas terapéuticas en EM. El daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que no causa depleción celular, dirigido contra la subunidad CD25 del receptor de IL-2 que en estudios de fase 2 ha demostrado seguridad y tolerabilidad<sup>(78,79)</sup> y en estudios de fase 3 ha mostrado su superioridad frente a placebo (*SELECT*, *SELECTION*)<sup>(80,81)</sup> e IFN en reducir la actividad clínica y radiológica<sup>(82)</sup>. Otro ejemplo es el ustekinumab, cuya diana es la IL-12/IL-23 implicada en la diferenciación a fenotipo TH17, pero en este caso los estudios en fase 2 no mostraron beneficio<sup>(83)</sup>.

VAY736, tabalumab y belimumab son anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de activación BAFF de células B que se encuentran también en fase de experimentación<sup>(84,85)</sup>.

Otras moléculas de tipo anticuerpo monoclonal, dirigidas contra la IL-17-A (principal citocina proinflamatoria producida por las células TH17) como secukinumab y CJM112 están en periodo de prueba en estudios de fase 2. El secukinumab ha mostrado resultados preliminares de reducción de la actividad en la resonancia cercanos al 67%<sup>(86)</sup>.

### Neuroprotección

Se hace necesario buscar mecanismos no sólo frente al control de la inflamación, sino también frente a la reparación neuronal. De momento, sólo poseemos datos de estudios *in vitro* y en experimentación animal. Con respecto a fármacos aprobados, se ha visto que el fingolimod y el dimetilfumarato, además del efecto inmunomodulador, también tienen efecto sobre células gliales, astrocitos, oligodendrocitos y neuronas, lo que explicaría los efectos en neuroprotección y remielinización experimentalmente observados<sup>(87,88)</sup>. Una molécula que ha creado bastantes expectativas es el anti-LINGO1, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la porción LINGO de los precursores de oligodendrocitos permitiendo su diferenciación a oligodendrocitos y promoviendo la remielinización. De momento, se sabe que es seguro y bien tolerado<sup>(89)</sup>. Están pendientes de publicación los resultados de un estudio de fase 2 en neuritis óptica y se encuentra en marcha otro estudio en EMRR como terapia complementaria en pacientes en tratamiento con IFN.

## Nuevas terapias en el tratamiento sintomático

El estudio del sistema endocannabinoide es un tema central en muchas áreas de la medicina. En modelos experimentales de EM (encefalomielitis autoinmune experimental –EAE–), se han llevado a cabo numerosas investigaciones acerca de su papel, que demuestran su implicación tanto en la modulación de la respuesta inmunitaria como en numerosas funciones cerebrales, incluyendo neuroprotección, lo que hace muy atractivo su estudio en una enfermedad como la EM<sup>(90)</sup>. Los compuestos con derivados del cannabis, ya sean naturales o sintéticos, tienen la desventaja de, en mayor o menor medida, producir efectos psicotrópicos, lo que limita su uso<sup>(91)</sup>. De momento, sólo existe la aprobación de Sativex<sup>®</sup>, una molécula compuesta por THC/CBD en relación 1:1 para el control de la espasticidad y el dolor neuropático en pacientes con EM<sup>(92)</sup>.

Como avances recientes en el tratamiento sintomático de la EM, se ha aprobado el uso de la fampridina, por haber demostrado en 2 estudios de fase 3 su efecto benéfico sobre la velocidad de la marcha<sup>(93,94)</sup>. Se ha comprobado la seguridad de este fármaco después de 5 años de su comercialización, aunque se han hecho recomendaciones especiales sobre prevención de crisis convulsivas<sup>(95)</sup>.

## 4 / Nuevas estrategias

### Escalado terapéutico

El escalado terapéutico es una estrategia conocida y aplicada en múltiples enfermedades incluida la EM y se basa en la premisa de que, a mayor potencia terapéutica de un fármaco, mayor será su toxicidad. De esta manera, se establecen niveles de tratamiento donde los primeros escalones están ocupados por terapias con eficacia moderada pero con efectos adversos poco frecuentes y en los últimos escalones encontraremos los tratamientos con un perfil de seguridad menos favorable que serán reservados para pacientes con enfermedad más agresiva. También es importante en la práctica clínica que se establezcan las pautas que guían el ascenso de un escalón al inmediatamente superior. A este respecto, se han realizado protocolos en distintos países para guiar a los profesionales en la práctica clínica<sup>(96,97)</sup> pero, a pesar de ello, no existe un consenso global acerca de los conceptos de fallo terapéutico.

Es necesario valorar a los pacientes de manera individualizada y realizar un seguimiento clínico y de RM teniendo en cuenta los nuevos objetivos terapéuticos mencionados al inicio de este capítulo (control de la inflamación y la neurodegeneración). En la medida en que se van conociendo más datos sobre la importancia del control dichos objetivos, los neurólogos son menos permisivos con la actividad de la enfermedad y más propensos a intentar alcanzar un control completo de la actividad clínica y radiológica. Es importante conocer también los mecanismos de acción de cada medicamento usado y darle el tiempo necesario para poder hablar de fallo terapéutico.

La primera línea de tratamiento aprobada actualmente es bastante amplia e incluye IFN- $\beta$ 1a intramuscular (i.m.), IFN $\beta$ -1a subcutáneo (s.c.), IFN $\beta$ -1b, acetato de glatirámico, IFN $\beta$ -1a pegilado, teriflunomida y dimetil fumarato.

Según datos publicados, el fallo terapéutico de los medicamentos de primera línea ocurre en el 30% de los pacientes y ocurre en promedio 2,9 años después de iniciada la terapia<sup>(98)</sup>. Ante un fallo terapéutico de los medicamentos de primera línea, la opción más utilizada es el escalado terapéutico a medicamentos de segunda línea, ya que se ha demostrado que esta medida reduce la actividad clínica<sup>(99,100)</sup>, pero hay que tener en cuenta que el abanico de opciones se ha ampliado lo suficiente como para plantearse mantenerse en este nivel de tratamiento con otro medicamento que posea un mecanismo de acción diferente, sobre todo en casos donde el fallo terapéutico no haya implicado un empeoramiento funcional del paciente<sup>(101)</sup>. Estos conceptos aún son motivo de controversia, ya que el retraso en el adecuado control de la inflamación podría conllevar consecuencias a largo plazo.

Se ha sugerido que la subida de dosis de IFN- $\beta$  en pacientes que presentan un brote no es beneficiosa, ya que no disminuye el riesgo de nuevos brotes o la progresión de la discapacidad; por el contrario, aquellos pacientes en tratamiento con IFN- $\beta$  que presentan actividad radiológica sin brotes sí parecen beneficiarse del cambio a mayores dosis de IFN- $\beta$ <sup>(102)</sup>. Aún no hay datos sobre qué pacientes se benefician del cambio entre las nuevas opciones de primera línea, pero no se ha observado aumento de la tasa de brotes con el cambio de inyectables a orales<sup>(103)</sup>.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora del cambio de tratamiento o el escalado terapéutico es la tolerabilidad. Los efectos adversos son directamente proporcionales a la potencia farmacológica, pero los medicamentos de primera línea no están exentos de ellos y muchas veces motivan el cambio. En este caso, el cambio entre tratamientos de primera línea estaría justificado, así como en el caso de aparición de anticuerpos contra IFN- $\beta$ <sup>(104)</sup>. En ese orden de ideas, el ascenso a segunda línea de tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta la eficacia clínica, la actividad radiológica, la progresión de la discapacidad y los mecanismos de acción de los fármacos usados.

Un avance importante a resaltar es que actualmente los fármacos de segunda línea (natalizumab, fingolimod y alemtuzumab) pueden usarse como tratamiento inicial en pacientes con una enfermedad agresiva. Este grupo de pacientes se ha definido, de acuerdo a los factores de riesgo para un mal pronóstico de la enfermedad, como 2 brotes en el último año con progresión de la discapacidad, alta carga lesional con incremento de las lesiones en T2 en localizaciones críticas (tronco y cerebelo), SDA multifocal al inicio o presencia de BOC de IgM específicas de lípidos en LCR<sup>(105,106)</sup>.

En la segunda línea de tratamiento también se encuentra el alemtuzumab, pero dado su perfil de seguridad se suele reservar para pacientes que han fracasado al tratamiento con natalizumab y fingolimod o para aquellos con alta actividad inflamatoria que tienen contraindicaciones para estos 2 medicamentos<sup>(107)</sup>.

En los casos de retirada de natalizumab por causa distinta a falta de eficacia, como es el caso de los pacientes JC positivos con más de 2 años de tratamiento, se recomienda un periodo de lavado de 4 a 8 semanas entre fármacos, ya que periodos más largos se asocian con un incremento de la actividad tanto clínica como en neuroimagen<sup>(108)</sup>. La opción de cambio más utilizada es fingolimod aunque, en un futuro, probablemente los anti-CD20

también podrían usarse como alternativa o, incluso, otras terapias aprobadas como teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab. Según una investigación publicada recientemente, el rituximab ofrece mejor perfil de tolerabilidad y eficacia sobre el fingolimod en pacientes con EMRR estable que tienen que dejar natalizumab por positividad en los anticuerpos JC, pero estos datos tendrán que corroborarse con el tiempo<sup>(109)</sup>.

## Tratamiento de inducción

Se ha definido como tratamiento de inducción a una terapia que incluye el uso temprano de un medicamento inmunosupresor seguido de una terapia de mantenimiento con un medicamento inmunomodulador a largo plazo<sup>(110)</sup>. En ensayos clínicos, la mitoxantrona como tratamiento de inducción seguida de IFN- $\beta$  fue superior a la monoterapia con IFN- $\beta$ ; sin embargo, este medicamento ha caído en desuso debido a la toxicidad. Hoy por hoy no hay evidencia suficiente para usar esta estrategia en pacientes con EM. Recientemente se ha aprobado el alemtuzumab, que posee características como para ser considerado fármaco inductor, pero en el momento actual no hay experiencia suficiente como para recomendar en EM este tipo de terapia inductora<sup>(111)</sup>.

## Terapia combinada

Los tratamientos actuales para la EM son parcialmente efectivos y se plantea la combinación de 2 o más medicamentos con mecanismos de acción complementarios y sinérgicos como una posibilidad razonable. La mayoría de los estudios piloto de terapia combinada con IFN- $\beta$  o acetato de glatirámico han mostrado discretos beneficios sobre la terapia simple; sin embargo, no hay evidencia suficiente de ensayos con potencia estadística para recomendar su uso<sup>(112)</sup>. Las estatinas han sido ampliamente estudiadas dado su potencial efecto neuroprotector, pero no han conseguido demostrar que su combinación con terapias aprobadas pueda suponer un beneficio adicional para los pacientes; de hecho, en un estudio publicado se evidenció que la terapia combinada con estatinas puede aumentar la actividad clínica de la enfermedad<sup>(113)</sup>. La combinación de IFN- $\beta$  con metilprednisolona en estudios clínicos ha mostrado una disminución de la producción de anticuerpos contra IFN, pero la evidencia de sus efectos en la reducción de la actividad clínica sobre la monoterapia es contradictoria<sup>(114-116)</sup>. La combinación de IFN- $\beta$  con natalizumab también ha sido evaluada y se demostró su superioridad frente a la monoterapia con IFN- $\beta$  en la prevención de nuevos brotes y actividad en la RM, pero también se observó un aumento de las infecciones oportunistas, por lo que no se ha aprobado su uso combinado<sup>(117)</sup>. Al combinar natalizumab con acetato de glatirámico se observó un aumento de la producción de anticuerpos contra natalizumab<sup>(118)</sup>. La seguridad de la teriflunomida y el daclizumab también ha sido probada y demostrada en terapia combinada con IFN- $\beta$  y acetato de glatirámico y se esperan resultados de su eficacia sobre la terapia simple, así como las claves para la adecuada selección de pacientes candidatos<sup>(119-121)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Brownlee WJ, Swanton JK, Altmann DR, Ciccarelli O, Miller DH.** Earlier and more frequent diagnosis of multiple sclerosis using the McDonald criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 (5): 584-5.
2. **Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al.** Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One* 2014; 9 (3).
3. **Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al.** Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370 (9585): 389-97.
4. **Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al.** Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8 (11): 987-97.
5. **Edan G, Kappos L, Montalbán X, Polman CH, Freedman MS, et al.** Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1183-9.
6. **Edan G, Freedman M, Montalbán X, Miller D, Hartung H, Hemmer B, et al.** Long-term impact of early MS treatment with interferon beta-1b (IFNB-1b): clinical, MRI, employment, and patient-reported outcomes (PROs) at the 11-year follow-up of BENEFIT (BENEFIT 11). *Neurology* 2015; 84 (14 Suppl.): 7012.
7. **Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel P, Brownschidle CM, Murray TJ, et al.** Champs study group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343 (13): 898-904.
8. **Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli F, Edan G, Fernández O, et al.** Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-82.
9. **Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al.** Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503-11.
10. **Coyle PK.** Early treatment of multiple sclerosis to prevent neurologic damage. *Neurology* 2008; 71 (Suppl. 3): S3-7.
11. **Petzold A.** Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2013; 262 (1-2): 1-10.
12. **Villar LA, Masterman T, Casanova B, Gómez-Rial J, Espiño M, Sádaba MC et al.** CSF oligoclonal band patterns reveal disease heterogeneity in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2009; 211: 101-4.
13. **Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, Masjuan J, González-Porqué P, Villarrubia N, et al.** Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J. Clin. Invest* 2005; 115: 187-94.
14. **Boscá I, Magraner MJ, Coret F, Alvarez-Cermeño JC, Simó-Castelló M, Villar LM, et al.** The risk of relapse after a clinically isolated syndrome is related to the pattern of oligoclonal bands. *Journal of Neuroimmunology* 2010; 226: 143-6.
15. **Sola P, Mandrioli J, Simone AM, Ferraro D, Bedin R, Annecca R, et al.** Primary progressive versus relapsing-onset multiple sclerosis: presence and prognostic value of cerebrospinal fluid oligoclonal IgM. *MultScler* 2011; 17 (3): 303-11.

16. Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, Eckstein C, Warner CV, Farrell SK, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain* 2011; 134 (Pt 2): 518-33.
17. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-86.
18. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125 (Pt 10): 2202-12.
19. Ziemssen T, De Stefano N, Sormani MP, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: an evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4 (5): 460-9.
20. Rio J, Castillo J, Rovira A, Tintore M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009; 15: 848-53.
21. Bevan C, Cree B. Disease activity free status: a new end point for a new era in multiple sclerosis clinical research? *JAMA Neurol* 2014; 71 (3): 269-70.
22. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015; 72 (2): 152-8.
23. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8 (3): 254-60.
24. Nixon R, Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Cutter G, Giovannoni G. No evidence of disease activity: indirect comparisons of oral therapies for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Adv Ther* 2014; 31 (11): 1134-54.
25. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab more effective than interferon Beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. *Neurology* 2012; 78: 1069-78.
26. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: Current status and future prospects. *Lancet Neurol* 2012; 11 (5): 467-76.
27. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Grigoriadis N, Hadjigeorgiou GM, Heliopoulos I, Kilidireas C, et al. The effect of disease modifying therapies on brain atrophy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0116511.
28. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiet KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: A 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808-17.
29. Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67 (6): 968-72.
30. Tam RC, Traboulsee A, Riddehough A, Sheikhzadeh F, Li DK. The impact of intensity variations in T1-hypointense lesions on clinical correlations in multiple sclerosis. *MultScler* 2011; 17 (8): 949-57.
31. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology* 2010; 74 (23): 1868-76.
32. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84 (10): 1082-91.
33. Hofstetter L, Naegelin Y, Filli L, Kuster P, Traud S, Smieskova R, et al. Progression in disability and regional grey matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *MultScler* 2014; 20 (2): 202-13.
34. Uher T, Horakova D, Bergsland N, Tyblova M, Ramasamy DP, Seidl Z, et al. MRI correlates of disability progression in patients with CIS over 48 months. *Neuro Image Clin* 2014; 6: 312-9.

35. Pichler A, Khalil M, Langkammer C, Pinter D, Bachmaier G, Ropele S, et al. Combined analysis of global and compartmental brain volume changes in early multiple sclerosis in clinical practice. *Mult Scler* 2016; 22 (3): 340-6.
36. Maghzi A-H, Revirajan N, Julian LJ, Spain R, Mowry EM, Liu S, et al. Magnetic resonance imaging correlates of clinical outcomes in early multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 720-7.
37. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014; 75 (1): 43-9.
38. Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F. No evidence of disease activity in multiple sclerosis: implications on cognition and brain atrophy. *Mult Scler J* 2015; 1: 1-9.
39. Nygaard GO, Celius EG, De Rodez Benavent SA, Sowa P, Gustavsen MW, Fjell AM, et al. A longitudinal study of disability, cognition and gray matter atrophy in early multiple sclerosis patients according to evidence of disease activity. *PLoS One* 2015; 10 (8): 1-15.
40. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue E-W, Sprenger T et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of "no evidence of disease activity" (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 1: 1-9.
41. Gresle MM, Butzkueven H, Shaw G. Neurofilament proteins as body fluid biomarkers of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2011; 2011: 315406.
42. Kuhle J, Leppert D, Petzold A, Regeniter A, Schindler C, Mehling Met al. Neurofilament heavy chain in CSF correlates with relapses and disability in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1206-13.
43. Cantó E, Reverter F, Morcillo-Suárez C, Matesanz F, Fernández O, Izquierdo G, et al. Chitinase 3-like 1 plasma levels are increased in patients with progressive forms of multiple sclerosis. *MultScler* 2012; 18 (7): 983-90.
44. Cantó E, Tintoré M, Villar LM, Costa C, Nurtidinov R, Álvarez-Cermeño JC, et al. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain* 2015; 138: 918-31.
45. Vucic S, Burke T, Lenton K, Ramanathan S, Gomes L, Yannikas C, et al. Cortical dysfunction underlies disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18 (4): 425-32.
46. Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazzi A, Thompson A. The multiple sclerosis. Impact Scale (MSIS-29). A new patient-based outcome measure. *Brain* 2001; 124 (Pt 5): 962-73.
47. Gold SM, Heesen C, Schulz H, Guder U, Mönch A, Gbadamosi J, et al. Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Mult Scler* 2001; 7 (2): 119-30.
48. Hobart JC, Riazzi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12) *Neurology* 2003; 60 (1): 31-6.
49. Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, Flachenecker P, Stecchi S, Constantinescu C, et al. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire. *Mult Scler* 2008; 2: 219-30.
50. Schäffler N, Schönberg P, Stephan J, Stellmann JP, Gold SM, Heesen C. Comparison of patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2013; 128 (2): 114-21.
51. Sonder JM, Bosma LV, van der Linden FA, Knol DL, Polman CH, Uitdehaag BM. Proxy measurements in multiple sclerosis: agreement on different patient-reported outcomescales. *Mult Scler* 2012; 18 (2): 196-201.
52. Calabresi PA, Keiseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13 (7): 657-65.
53. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354 (9): 899-910.

54. Global natalizumab (TYSABRI) safety update. Weston, MA: Biogen Idec; February 5, 2013.
55. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366 (20): 1870-80.
56. Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. Advances in and algorithms for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2016; 13 (1): 47-57.
57. Villar LM, Costa-Frossard L, Masterman T, Fernandez O, Montalban X, Casanova B, et al. Lipid-specific IgM bands in CSF associated with a reduced risk of developing PML during treatment with natalizumab. *Ann Neurol* 2015; 77 (3): 447-57.
58. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011; 69 (5): 759-77.
59. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al.; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362 (5): 387-401.
60. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al.; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362 (5): 402-15.
61. EMA. Gilenya, INN-fingolimod. Summary of product characteristics. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf).
62. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al.; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367 (12): 1098-107.
63. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al.; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367 (12): 1087-97.
64. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al.; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365 (14): 1293-303.
65. Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide. *Clin Immunol* 2012; 142 (1): 49-56.
66. Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* 2013; 368 (17): 1657-8.
67. Van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013; 368 (17): 1658-9.
68. EMA. Tecfidera, INN-dimethyl fumarate. Summary of product characteristics. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002601/WC500162069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf).
69. EMA. Aubagio, INN-teriflunomida. Summary of product characteristics. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002514/WC500148682.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf)
70. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al.; CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359 (17): 1786-801.
71. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al.; CARE-MS II Investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380 (9856): 1829-39.

72. Coles AJ, Wing M, Smith S, Coraddu F, Greer S, Taylor C, et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet* 1999; 354 (9191): 1691-5.
73. Jones JL, Phuath CL, Cox AL, Thompson SA, Ban M, Shawcross J, et al. IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H). *J Clin Invest* 2009; 119 (7): 2052-61.
74. Weber MS, Prod'homme T, Patarroyo JC, Molnarfi N, Karnezis T, Lehmann-Horn K, et al. B-cell activation influences T-cell polarization and outcome of anti-CD20 B-cell depletion in central nervous system autoimmunity. *Ann Neurol* 2010; 68 (3): 369-83.
75. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al.; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358 (7): 676-88.
76. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378 (9805): 1779-87.
77. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, Derosier F, Shackelford S, Havrdova E, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014; 82 (7): 573-81.
78. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, Vollmer T, Simon J, Elkins J, et al. CHOICE Investigators. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol* 2010; 9 (4): 381-90.
79. Selmaj K, Kappos L, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, Kaufman M, et al. Safety and tolerability of daclizumab HYP treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the DECIDE study [P094]. *Mult Scler* 2014; 20 (Suppl. 1): 109.
80. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381 (9884): 2167-75.
81. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECTION): a multicentre, randomised, double-blind extension trial. *Lancet Neurol* 2014; 13 (5): 472-81.
82. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373 (15): 1418-28.
83. Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH, et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 796-804.
84. Von Büdingen HC, Palanichamy A, Lehmann-Horn K, Michel BA, Zamvil SS. Update on the autoimmune pathology of multiple sclerosis: B cells as disease-drivers and therapeutic targets. *Eur Neurol* 2015; 73 (0): 238-46.
85. Krumbholz M, Meinel E. B cells in MS and NMO: pathogenesis and therapy. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 339-50.
86. Havrdová E, Belova A, Goloborodko A, Tisserant A, Jones I, Garren H, et al. Positive proof of concept of AIN457, an antibody against interleukin-17A, in relapsing-remitting multiple sclerosis. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Lyon, France: 2012.
87. Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci* 2013; 328: 9-18.

88. Linker RA, Lee DH, Ryan S, van Dam AM, Conrad R, Bista P, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* 2011; 134 (pt 3): 678-92.
89. Tran JQ, Rana J, Barkhof F, Melamed I, Gevorkyan H, Wattjes MP, et al. Randomized phase I trials of the safety/tolerability of anti-LINGO-1 monoclonal antibody BILB033. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014; 1 (2): e18.
90. Katchan V, David P, Shoenfeld Y. Cannabinoids and autoimmune diseases: a systematic review. *Autoimmun Rev* 2016; 15 (6): 513-28.
91. Ball S, Vickery J, Hobart J, Wright D, Green C, Shearer J, et al. The Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory brain Disease (CUPID) trial: a randomised double-blind placebo-controlled parallel-group multicentre trial and economic evaluation of cannabinoids to slow progression in multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2015; 19: 1187.
92. Moreno Torres I, Sanchez AJ, Garcia-Merino A. Evaluation of the tolerability and efficacy of Sativex in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2014; 14 (11): 1243-50.
93. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 732-8.
94. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 494-502.
95. Jara M, Aquilina T, Auperle P, Rabinowicz AL. Safety profile of dalfampridine extended release in multiple sclerosis: 5-year postmarketing experience in the United States. *Drug Healthc Patient Saf* 2015; 15 (7): 169-74.
96. Rieckmann P, Traboulsee A, Devonshire V, Oger J. Review: Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; 1 (3): 181-92.
97. García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: Escalado terapéutico. *Neurología* 2010; 25 (6): 378-90.
98. Carvalho AT, Sá MJ. Switching and escalating therapy in long-lasting multiple sclerosis: not always necessary. *ISRN Neurol* 2012; 2012: 451457.
99. Castillo-Trivino T, Mowry EM, Gajofatto A, et al. Switching multiple sclerosis patients with breakthrough disease to second-line therapy. *PLoS One* 2011; 6 (2): 4-8.
100. Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, High A, Waubant E. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15 (1): 50-8.
101. Jan D, Friedemann P. The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17 (6): 354.
102. Prosperini L, Borriello G, De Giglio L, Leonardi L, Bartetta V, Pozzilli C. Management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis: when an increasing of Interferon beta dose should be effective? *BMC Neurol* 2011; 11 (1): 26.
103. Spelman T, Mekhael L, Burke T, Butzkueven H, Hodgkinson S, Havrdova E, et al. Risk of early relapse following the switch from injectables to oral agents for multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2016; 23 (4): 729-36.
104. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 740-50.
105. Fernández O. Integrating the tools for an individualized prognosis in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013; 331 (1-2): 10-3.

106. Rus, C A, MacLean H J, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol* 2015; 11 (7): 379-89.
107. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: when to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases* 2015; 3 (7): 545-55.
108. Kappos L, Radue EW, Comi G, Montalban X, Butzkueven H, Wiendl H, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: a randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology* 2015; 85: 29-39.
109. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016; 79 (6): 950-8.
110. Fenu G, Loreface L, Frau F, Coghe GC, Marrosu MG, Cocco E. Induction and escalation therapies in multiple sclerosis. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2015; 14 (1): 26-34.
111. Edan G, Le Page E. Induction therapy for patients with multiple sclerosis: Why? When? How? *CNS Drugs* 2013; 27 (6): 403-9.
112. Milo R, Panitch H. Combination therapy in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2011; 231 (1-2): 23-31.
113. Birnbaum G, CreeB, Altafullah I, Zinser M, Reder AT. Combining beta interferon and atorvastatin may increase disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 1390-5.
114. Havrdova E, Zivadino, R, Krasensky J, Dwyer MG, Novakova I, Dolezal O, et al. Randomized study of interferon beta-1a, low dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15 (8): 965-76.
115. Sorensen PS, Lycke J, Erälinna JP, Edland A, Wu X, Frederikse, J, et al. No beneficial effect of simvastatin as add-on therapy to interferon-beta-1a for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a large, double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler* 2011; 16 (Suppl. 10): S36-S37.
116. Ravnborg M, Sorensen PS, Andersson M, Celius EG, Jongen PJ, Elovaara I, et al. Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 672-80.
117. Rudick RA, Stuart WH, Calabres PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-23.
118. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2009; 72: 806-12.
119. Freedman M, Wolinsky JS, Byrnes WJ, Confavreux C, Comi G, Frangin G, et al. Oral teriflunomide or placebo added to interferon beta for 6 months in patients with relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results. *Mult Scler* 2009; 15 (Suppl. 2): S273.
120. Freedman M, Wolinsky JS, Frangin GA, Confavreux C, Comi G, Byrnes WJ, et al. Oral teriflunomide or placebo added to glatiramer acetate for 6 months in patients with relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results. *Neurology* 2010; 74 (Suppl. 2): A293
121. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, Vollmer T, Simon J, Elkins J, et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol* 2010; 9: 381-90.

## { Avances en el diagnóstico y la terapéutica de la esclerosis múltiple. Marco legal }

Marco legal y ético

Autora: Cristina Avendaño Solà<sup>1</sup>

Editores: Juan Antonio García-Merino<sup>2</sup>, Óscar Fernández Fernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Farmacología. <sup>2</sup> Unidad de Neuroinmunología. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

<sup>3</sup> Instituto de Neurociencias Clínicas. Hospital Regional Universitario de Málaga

1/ Introducción

2/ Autorización de comercialización

3/ Inclusión en la financiación del Sistema Nacional de Salud

4/ Recomendaciones locales

5/ Uso fuera de indicación

Bibliografía

# 1 / Introducción

---

La prescripción de medicamentos se enmarca en un sistema que incluye sucesivas autorizaciones y recomendaciones de uso, tales como la autorización de comercialización, la inclusión en la prestación del Sistema Nacional de Salud (SNS) o las recomendaciones de consenso o guías de práctica clínica lideradas por los profesionales. No es infrecuente que exista cierto conflicto entre las distintas recomendaciones y, por ello, es conveniente aclarar el marco legal y de responsabilidades de los distintos actores que intervienen en el proceso.

Es importante señalar desde el principio que estas autorizaciones y recomendaciones se establecen con criterios globales o poblacionales y se refieren a aspectos tales como la respuesta media o más probable en los pacientes de una población determinada. No debe olvidarse, sin embargo, que esta evidencia de tipo poblacional deberá siempre complementarse, en el acto de la prescripción, con los factores para ese paciente en concreto. La *Guía para la buena prescripción* de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(1)</sup> propugna una prescripción razonada de medicamentos, en la que la prescripción médica no es un acto reflejo, una receta de cocina o el resultado de aplicar un algoritmo o protocolo de forma automática. Se entiende que la prescripción médica debe ser el resultado de un proceso lógico deductivo, que se basa en información científica global y objetiva, y que determina en cada caso individual cuál es el objetivo terapéutico que se persigue, teniendo en cuenta que se deberá seleccionar los medicamentos más adecuados en función de las características clínicas individuales del paciente, e incorporando además al proceso de decisión los valores, percepciones y deseos del paciente de modo que se decida conjuntamente sobre el mejor tratamiento para él. El proceso de la prescripción médica incluye necesariamente proporcionar además al paciente la información e instrucciones necesarias, así como el seguimiento del tratamiento prescrito, de forma que el médico se responsabiliza tanto de revisar los resultados obtenidos como de realizar los cambios que vayan siendo necesarios en el plan terapéutico acordado.

La prescripción médica razonada supone asimismo una utilización de recursos que deben administrarse de forma cabal. La prescripción médica genera un coste que es asumido por el propio paciente o bien por las instituciones que lo toman a su cargo, en un presupuesto que es limitado y que se genera con las aportaciones de los contribuyentes. La misma OMS considera este aspecto y establece que: “Un enfermo debe recibir el medicamento más indicado para su situación clínica, con la pauta terapéutica más adecuada, durante el tiempo necesario y de forma que suponga el menor costo posible para el paciente y la comunidad”.

El médico debe conocer el marco legal que determina el acceso a los medicamentos, así como las responsabilidades y derechos de médicos y pacientes en el proceso de la prescripción médica. También debería saber los costes de los medicamentos que prescribe y ser capaz de entender las restricciones o recomendaciones sobre el uso de medicamentos que legítimamente se hayan realizado en su institución atendiendo a aspectos económicos.

Estas nociones, unidas al conocimiento actual de la enfermedad y de la terapéutica, ayudarán a que el médico no sea vulnerable a presiones o hábitos indebidos en su

prescripción y a que se respete finalmente lo que establece la Declaración de Lisboa de la Asociación Médica Mundial<sup>(2)</sup>: “Todo paciente tiene derecho a ser atendido por un médico que él sepa que tiene libertad para dar una opinión clínica y ética, sin ninguna interferencia exterior”.

## 2 / Autorización de comercialización

---

La autorización de comercialización de un medicamento se otorga por las agencias reguladoras, tras evaluar los datos de calidad, eficacia y seguridad provenientes del desarrollo del medicamento, incluidos todos los ensayos clínicos realizados. Las distintas agencias nacionales que existen en la Unión Europea (UE), como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), trabajan de forma colaborativa en red, de forma que las evaluaciones y decisiones son comunes para toda la UE. Todos los medicamentos para la esclerosis múltiple (EM) están sujetos a un procedimiento llamado centralizado, en el que la autorización se realiza de forma coordinada por todas las agencias nacionales europeas. Esta coordinación se realiza por la denominada Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a través de uno de sus comités científicos más importantes, el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), formado por los expertos designados al efecto por las agencias nacionales.

Este procedimiento supone que cada nuevo medicamento para EM recibe una autorización europea, válida para todos los países de la UE, con idénticos criterios y condiciones autorizadas en la ficha técnica (FT). Como excepción a esta norma, podemos encontrar medicamentos antiguos, como es el caso de la azatioprina, en el que cada agencia tomó en el pasado sus propias decisiones de autorización y se mantiene actualmente una ausencia de armonización de las FT, con autorización para EM en España o Alemania pero no en otros países.

La autorización de comercialización significa que las agencias avalan la existencia de una relación beneficio-riesgo positiva para el uso del medicamento en las indicaciones y condiciones que quedan delimitadas en su FT. La FT, además, se irá revisando y modificando de acuerdo con la nueva información que se produce poscomercialización, sin perder en ningún momento la igualdad en toda la UE.

Cabe destacar que las agencias reguladoras, para la autorización de comercialización de un medicamento, consideran los beneficios y riesgos del mismo y su comparación con los beneficios y riesgos de las alternativas existentes para la misma condición, puesto que no se podría autorizar un medicamento que fuera peor, en todos los sentidos, que un medicamento ya disponible. Sin embargo, la normativa europea también establece que la autorización de comercialización no debe incluir aspectos tales como el posicionamiento del valor terapéutico relativo de las distintas alternativas autorizadas ni los aspectos de coste-efectividad.

Los criterios de coste-efectividad no pueden tenerse en cuenta en la elaboración de las indicaciones autorizadas en la ficha técnica; se tendrán en cuenta para las decisiones

que cada estado miembro y cada proveedor de servicios sanitarios tome posteriormente ejerciendo sus legítimas competencias de financiación selectiva, con el fin de conseguir los mejores resultados de salud posibles con el presupuesto disponible.

## 3 / Inclusión en la financiación del Sistema Nacional de Salud

---

En España, la legislación vigente<sup>(3)</sup> establece que es el Ministerio de Sanidad quien determina la inclusión o no de un medicamento en la prestación del SNS y fija sus condiciones de financiación pública, de forma vinculante y única para todo el territorio nacional. Esta misma norma establece que la financiación selectiva y no indiscriminada de medicamentos se basará en determinados criterios, que incluyen, entre otros, la gravedad, la duración y las secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados, el beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad, o la racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el SNS.

Así pues, la decisión de financiación es selectiva y puede incluir todas las condiciones de la ficha técnica autorizada o sólo algunas. También es competencia del Ministerio de Sanidad establecer qué determinados medicamentos con decisión positiva de financiación se someten a las llamadas “reservas singulares” de “las condiciones específicas de prescripción, dispensación y financiación de los mismos en el SNS” y que se concretan generalmente a través del llamado “visado”. Otra reserva posible que se puede establecer a nivel de financiación es la dispensación de medicamentos no hospitalarios desde la farmacia del hospital.

Aunque la financiación selectiva está consagrada en nuestra legislación desde el año 1986, el sistema de evaluación y toma de decisión sobre las indicaciones que se financian tiene en nuestro país unos criterios y procedimientos poco transparentes y con metodología no bien comunicada. De hecho, no existe comunicación a los médicos, pacientes y ciudadanos en general de los informes justificativos que sustentan las decisiones tomadas y, en general, ni siquiera de las propias decisiones, que los médicos acaban conociendo en la mayoría de los casos a través de las compañías comercializadoras.

Desde 2013, la AEMPS, las comunidades autónomas (CC.AA.) y el Ministerio de Sanidad están colaborando para una mejora del procedimiento, iniciada con el llamado informe de posicionamiento terapéutico (IPT). Los IPT tienen una primera fase en la que médicos expertos en el manejo de la enfermedad y expertos en evaluación de medicamentos, como los que en la propia AEMPS han evaluado el medicamento para su autorización, evalúan el valor terapéutico añadido de los nuevos medicamentos e identifican diferentes situaciones clínicas en los que este valor terapéutico pueda ser distinto. Este informe está destinado a ser utilizado, junto con otros informes, en la decisión de financiación y precio en el SNS. En una segunda fase, los IPT incorporan la decisión del llamado Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico (GCPT), en el que están representadas las CC.AA. y que emite su recomendación de posicionamiento

ya tras la decisión de financiación y precio. En los IPT publicados a partir de 2015, el cuerpo del informe correspondería a la primera fase, sin incluir las consideraciones económicas, y, tras la decisión de financiación y precio, el IPT añade un párrafo final bajo el título de “Consideraciones finales del GCPT”. Este párrafo de momento contiene sólo la conclusión, sin incluir los análisis económicos u otros que se hayan tenido en cuenta.

El sistema necesita perfeccionarse y ganar en asunción de responsabilidad ante profesionales, pacientes y ciudadanos en general por parte de las administraciones responsables, de modo que todas ellas se hicieran corresponsables de las decisiones tomadas y no se establecieran a nivel autonómico nuevos procesos de selección, que acaban cuestionando la credibilidad de las decisiones tomadas, minan la confianza de pacientes y profesionales en un sistema de financiación selectiva racional y generan inequidades inaceptables en el SNS.

En conclusión, las CC.AA. pueden implantar sistemas de gestión y medidas encaminadas a racionalizar la prescripción y utilización de medicamentos en sus respectivos territorios, pero la legislación establece claramente que tales medidas o herramientas no pueden modificar las decisiones de inclusión en la prestación del SNS ni limitar o modificar *de facto* el acceso a los medicamentos financiados y poner en peligro el “derecho de todos los ciudadanos a obtener medicamentos en condiciones de igualdad en todo el SNS” (art. 91 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos).

## 4 / Recomendaciones locales

Si no es posible establecer diferencias a nivel autonómico, desde luego está totalmente descartado que sea legítimo establecer restricciones al acceso a nivel hospitalario o local. A nivel hospitalario, se seleccionan los medicamentos que estarán disponibles de forma habitual en el hospital, en la llamada guía farmacoterapéutica. Para ello, se aúnan criterios de gestión racional del amplio arsenal disponible, criterios de eficiencia y seguridad en el uso, de adaptación a los pacientes atendidos o a la propia cultura del centro. En esta selección es relevante la asesoría multidisciplinar prestada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital.

Debe entenderse que esta selección se refiere a la gestión de lo disponible de forma habitual, pero de ninguna manera esta medida de gestión puede suponer una nueva decisión de “inclusión o no en el SNS” ni legitima que se establezca una barrera *de facto* a la prescripción del medicamento que el médico considere el más adecuado para un paciente concreto, si dicho medicamento tiene una decisión positiva de financiación por el SNS. En el caso de medicamentos que no estén financiados en el SNS, el médico debe ser capaz de explicar la situación y las alternativas al paciente y tomar una decisión conjuntamente.

Debe quedar claro que es el médico del paciente quien asume la responsabilidad de la prescripción o no de un medicamento a un paciente concreto, no la dirección del centro ni la Comisión de Farmacia y Terapéutica, por mucho que haya médicos en ella.

## 5 / Uso fuera de indicación

Se ha definido el uso fuera de indicación o uso fuera de FT (*off-label use*) como el uso de un medicamento autorizado en condiciones diferentes a las que quedan cubiertas por la FT del medicamento, tanto en lo que se refiere a la indicación clínica como a la posología u otros aspectos de la FT. También se ha propuesto utilizar una definición más estricta, que define uso *off-label* o fuera de indicación como aquel que queda excluido de la indicación clínica (sección 4.1 de la FT) o bien está incluido en las contraindicaciones (sección 4.3 de la FT).

Las necesidades de los pacientes no encuentran siempre respuesta dentro de los límites de las FT aprobadas y la frecuencia del uso fuera de indicación es mucho mayor de lo que en general se piensa. Se ha estimado que el uso fuera de FT alcanza el 21% de todas las prescripciones en general<sup>(4)</sup>, si bien en algunas áreas como en pediatría supone porcentajes mucho más elevados.

Debe entenderse que la FT se actualiza periódicamente, a medida que se dispone de nuevos datos sobre la eficacia y seguridad del producto, ampliando o restringiendo las recomendaciones de uso. Sin embargo, el desarrollo clínico de un medicamento en una nueva indicación y su evaluación por parte de las agencias reguladoras es un proceso laborioso, de forma que pueden transcurrir 1-2 años desde que se conocen los primeros datos hasta que la nueva indicación queda recogida en la FT del producto. A veces, este proceso no sucede porque el desarrollo de una nueva indicación carece de interés comercial o estratégico para el propietario de la molécula. Incluso puede ocurrir que productos antiguos y fuera de patente estén avalados por evidencia científica y/o años de práctica clínica en situaciones clínicas no recogidas en la FT. Es importante comprender que, así como la actualización periódica de la FT en los aspectos relativos a la seguridad tiene lugar aunque que la compañía farmacéutica no lo desee, la solicitud de nuevas indicaciones terapéuticas es potestad del titular de la autorización de comercialización, sin que la autoridad reguladora pueda hacerlo a iniciativa propia.

Esto explica que el uso de un medicamento fuera de FT pueda ser legítimo y necesario para un determinado paciente si para él no se dispone de alternativas terapéuticas autorizadas. El uso fuera de FT se regula en el Real Decreto 1015/2009, donde se reconoce como un acto asistencial que cae dentro de la esfera de la práctica clínica y, por tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor, sin que se requiera recabar ningún tipo de autorización para dicho uso. Es necesario obtener el consentimiento del paciente, por lo que el médico debe conocer cuándo propone a un paciente la utilización de un medicamento fuera de las indicaciones autorizadas, en el convencimiento de que constituye para él la opción más adecuada frente a las alternativas autorizadas que puedan existir.

El consentimiento del paciente, verbal o escrito, debe obtenerse antes de la utilización de un medicamento fuera de FT, tras haberle informado de los beneficios y riesgos potenciales y de las alternativas disponibles, si existieran. En caso de un consentimiento verbal, el médico hará constar por escrito en la historia clínica del paciente que se ha otorgado el consentimiento del paciente (o de sus representantes legales) para recibir el tratamiento en cuestión.

La prescripción de un medicamento fuera de FT a un paciente no requiere, como norma, del establecimiento previo de protocolos ni de aprobaciones por comisiones asesoras como la Comisión de Farmacia. Sin embargo, es posible que, por motivos justificados de impacto presupuestario o para garantizar una asunción de responsabilidades a un nivel superior, localmente se decida instaurar y comunicar algún procedimiento de autorización previa para medicamentos determinados.

En algunos casos, las pólizas de responsabilidad de los médicos excluyen los daños causados por el uso de medicamentos al margen de sus condiciones autorizadas. Por otro lado, estará también la necesidad de una práctica clínica correcta, lo que incluye la prescripción del medicamento más adecuado para el paciente en cada situación. En caso de conflicto, el consentimiento del paciente y las anotaciones en la historia clínica son fundamentales y, asimismo, la existencia de datos científicos publicados sobre dicho uso, las recomendaciones de las sociedades científicas o los protocolos asistenciales locales ofrecerán una mayor seguridad.

Puede ocurrir que dicha prescripción, sea dentro o fuera de FT, esté afectada por procedimientos que se establezcan en el ámbito de la financiación pública selectiva.

La separación entre prescripción por el médico y financiación del medicamento por el SNS resulta fácil de manejar en medicamentos de uso ambulatorio y para síntomas menores (por ejemplo, laxantes), pero es mucho más compleja en el caso de medicamentos caros para enfermedades graves. En principio, como norma general, un medicamento que se haya incluido en la prestación del SNS podrá utilizarse en el marco del SNS también en condiciones fuera de FT, si se cumple con los requisitos establecidos en el RD 1015/2009: necesidad de tratamiento en un paciente que no tiene alternativas autorizadas, consentimiento informado... Y sin que se aplique ninguna necesidad de autorización previa o protocolo aprobado a menos que las autoridades competentes hubieran establecido limitaciones para la financiación del uso fuera de FT. Cuando se hayan establecido explícitamente condiciones precisas o restricciones para su uso dentro del SNS, se pueden adoptar mecanismos de verificación de su cumplimiento mediante visado del SNS u otros mecanismos (por ejemplo, comités de autorización de tratamientos individuales). En estos casos, un uso fuera de FT no estaría, en principio, incluido en la financiación, aunque el mecanismo de visado o autorización que se haya planteado debería estar abierto a que el médico plantee una solicitud para ese paciente atendiendo a su situación clínica concreta.

Se mantiene entre nuestros profesionales una cierta confusión entre el uso fuera de FT y otra figura distinta: el uso compasivo de un medicamento en investigación. El uso compasivo de un medicamento todavía sin autorización de comercialización, de acuerdo con el Real Decreto 1015/2009 antes mencionado, sí necesita una autorización caso por caso por la dirección del hospital y por la AEMPS, además del consentimiento escrito del paciente (Tabla 1).

**Tabla 1.** Aspectos éticos y legales en la prescripción de medicamentos

• La autorización de comercialización se establece a nivel de la Unión Europea (UE) y significa que el medicamento tiene un balance beneficio-riesgo favorable
• La decisión de financiación por el Sistema Nacional de Salud (SNS) es de ámbito español y tiene en cuenta además criterios de coste
• Las medidas de gestión que se establezcan a nivel local o autonómico nunca pueden restringir el acceso a un medicamento financiado; tampoco una restricción <i>de facto</i> a través de barreras administrativas
• Las guías de práctica clínica y consensos de tratamiento proporcionan pautas para la elección del tratamiento correcto para un paciente
• La prescripción es un acto médico personalizado que se basa en la evidencia científica, las preferencias del paciente y el criterio clínico para acordar en cada caso, el objetivo terapéutico individual y el medicamento más adecuado para alcanzarlo
• El médico debe prescribir a cada paciente individual el medicamento más adecuado para él, buscando además hacerlo al menor coste posible para el paciente y para la sociedad

## B | BLIOGRAFÍA

1. WHO. Guide to good prescribing: a practical manual. Geneva: World Health Organization; 1994 (WHO/ DAP/94.11).
2. WMA. Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient. 2015. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/l4/> AMM.
3. España. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE-A-2015-8343.
4. RS Stafford. Regulating off-label drug use: rethinking the role of the FDA. N Engl J Med 2008; 358: 1427-9.

# BETACONNECT™

## MAYOR SENCILLEZ Y COMODIDAD EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE\*



\***BETACONNECT™** está diseñado exclusivamente para la administración de Betaferon® (interferon beta-1b). Cumple con la normativa europea sobre productos sanitarios.



Bayer

Bayer Hispania, S.L.  
Avinguda Baix Llobregat, 3-5  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona, España  
[www.bayer.es](http://www.bayer.es)

# BETACONNECT™