

06

Protocol de

Diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Múltiple



Guia de diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Múltiple

Societat Catalana de Neurologia

Índex

1. Pròleg	3	12. Alemtuzumab	66
Dr. Antonio Escartín, Coordinador Grup d'Estudi Esclerosi Múltiple Societat Catalana de Neurologia. Dra. Olga Carmona, Secretària Grup d'Estudi Esclerosi Múltiple Societat Catalana de Neurologia		Autor: Dr. Sergio Martinez Yélamos. Hospital de Bellvitge, l'Hospitalet.	
2. Criteris diagnòstics de l'Esclerosi Múltiple Mc Donald 2010 i formes clíniques (Criteris de Lublin).	4	13. Tractament simptomàtic i Rehabilitador en l'Esclerosi Múltiple	70
Autors: Dra. Thaïs Armangué i Dr. Xavier Montalban. Hospital Vall d'Hebron, CEMCAT. Barcelona		Autors: Dr. Raul Pelayo. Institut Guttmann. Barcelona. Dr. Lluís Ramió. Hospital Dr. Josep Trueta i Parc Martí i Julià. Girona. Dra. Imma Pericot. Hospital Josep Trueta i Parc Martí i Julià. Girona. Dr. Antoni Cano. Hospital de Mataró	
3. Diagnòstic Radiològic	11	14. Tractament de la primera brotada o síndrom clínic aïllada	79
Autor: Dr. Alexandre Rovira. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.		Autora: Dra. Yolanda Blanco. Hospital Clínic de Barcelona	
4. Actualització en LCR	28	15. Tractament de l'EM pediàtrica	83
Autor: Dr. René Robles. Hospital Dr. Josep Trueta, Girona.		Autores: Dra. Thaïs Armangué, Dra. Mar Tintoré. Hospital Vall d'Hebron, CEMCAT. Barcelona	
5. Tractament del brot d'EM	32	16. Tractament de l'EM progressiva	90
Autora: Dra. Cristina Ramo i Dr. José Vicente Hervás. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.		Autora: Dra. Elvira Munteis. Hospital del Mar. Barcelona.	
6. Injectables en l'EM	35	17. Tractament de l'EM durant l'embaràs i la lactància	93
Autora: Dra. Imma Bonaventura. Hospital Mútua Terrassa.		Autor: Dr. Miquel Marco. Hospital Parc Taulí. Sabadell	
7. Teriflunomida en l'EM	42	18. Teràpies immunosupressores	99
Autor: Dr. Jaume Sastre. Hospital Vall d'Hebron, CEMCAT. Barcelona.		Autora: Dra. Alba Mañé. Hospital Joan XXIII. Tarragona	
8. Dimetil fumarat	47	19. Tractament de la Neuromielitis Òptica	103
Autora: Dra. Olga Carmona. Hospital Josep Trueta i Parc Martí i Julià, Girona.		Autors: Dra. Maria Sepúlveda, Dr. Albert Saiz, Hospital Clínic de Barcelona.	
9. Interferón beta-1a pegilat	50	20. Criteris de resposta al tractament	109
Autora: Dra. Ester Moral. Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí.		Autor: Dr. Jordi Río. Hospital Vall d'Hebron, CEMCAT. Barcelona	
10. Natalizumab	53	21. Criteris de retirada del tractament	114
Autor: Dr. Luis Brieva. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.		Autors: Dr. Jordi Batlle, Hospital Santa Tecla, Tarragona, i Dra. Cristina Ramo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.	
11. Fingolimod	60		
Autors: Dr. Sebastián Figueroa-Bonaparte i Dr. Antonio Escartín. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona			

1.

PRÒLEG

L'actual edició de la Guia de Diagnòstic i Tractament de l'Esclerosi Múltiple de la Societat Catalana de Neurologia (2015) neix amb la voluntat d'ajudar, acompanyar i recolzar, proporcionant informació basada en l'evidència científica, les nostres decisions en favor dels pacients afectats d' Esclerosi Múltiple.

També ens han de servir de protocol, no només davant dels pacients, sinó també amb la nostra relació amb l'Administració; sempre evitant la rigidesa, doncs tota assistència al pacient és i ha de ser sempre individualitzada.

Ens sumem als nostres predecessors, que ens van mostrar el camí amb les edicions anteriors i amb aquesta base, hem intentat fer una actualització en un moment de grans canvis en el maneig de la malaltia, amb el màxim consens, que pugui ajudar a assolir la més alta qualitat assistencial, de la forma més homogènia possible.

Tots els col·laboradors de la guia, han procurat sintetitzar els resultats d'una medicina basada en l'evidència i també, del fruit de la seva experiència, dins el marc del Grup d'experts d'Esclerosi Múltiple de la Societat Catalana de Neurologia, com una sola veu.

El treball dels editors i coordinadors de la Guia ha estat magnífic: consensuant, amb treball, diàleg i entesa, les possibles variables i les lògiques discrepàncies.

A tots ells gràcies.

Dr. Antonio Escartín

Coordinador Grup d'Estudi Esclerosi Múltiple Societat Catalana de Neurologia

Dra. Olga Carmona

Secretària Grup d'Estudi Esclerosi Múltiple Societat Catalana de Neurologia

2.

Criteris diagnòstics de l'Esclerosi Múltiple de McDonald 2010 i formes clíniques

Autors

Dra. Thaís Armangué i Dr. Xavier
Montalban

Hospital Vall d'Hebron, CEMCAT. Barcelona

1 INTRODUCCIÓ

L'Esclerosi Múltiple (EM) és una malaltia desmielinitzant crònica del sistema nerviós central (SNC) d'etiologia presumptament autoimmune, caracteritzada per inflamació, desmielinització, pèrdua axonal i gliosis^{1,2}. El seu diagnòstic constitueix un repte donat que no hi ha una sola prova o característica que sigui condició suficient per al seu diagnòstic, i aquest esdevé principalment clínic. Amb els anys s'han proposat diferents grups de criteris basats principalment en els conceptes de disseminació en espai (DIS) i en temps (DIT) de les lesions del SNC, i en l'exclusió d'altres malalties que poden simular l'EM. Amb cada revisió d'aquests panells, s'han proposat nous criteris modificant les definicions i les condicions per complir DIS i DIT, amb l'objectiu de millorar la sensibilitat i la precocitat en el diagnòstic de l'EM sense perdre especificitat. D'aquesta manera, d'acord amb els antics criteris de Schumacher i Poser,^{3,4} l'EM es podia

diagnosticar demostrant dos atacs clínic separats en el temps (complint DIT), que involucressin com a mínim 2 àrees del SNC (complint DIS). L'any 2001 els criteris de McDonald i la seva revisió al 2005, van incorporar criteris de ressonància magnètica (RM) per DIS i DIT i permeteren el diagnòstic de l'EM després d'un únic brot clínic, si en una RM de control posterior s'objectivaven noves lesions (complint també DIT)^{5,6}. La revisió més recent dels criteris de McDonald al 2010, que s'exposa en aquest treball⁷, pretén simplificar els criteris de DIT i DIS i, a més, permet un diagnòstic més precoç d'EM, podent realitzar-se amb un únic brot clínic si la RM compleix uns criteris específics de DIT i DIS.

Tot i que la presentació clínic i el curs evolutiu de l'EM és molt variable, les formes més reconegudes inclouen: l'EM remitent-recurrent (EMRR), l'EM primària progressiva (EMPP) i l'EM secundària progressiva (EMSP). Recentment, un grup d'experts liderats per Lublin, han revisat les formes clíniques o fenotips de l'EM amb l'objectiu d'homogeneïtzar les definicions i les descripcions del curs de l'EM, a la pràctica clínic i el seu ús en assaigs clínic i publicacions científiques⁸.



2

CRITERIS ACTUALS PER AL DIAGNÒSTIC DE L'EM

Revisions 2010 dels criteris de McDonald

Com els seus antecessors, els recentment revisats criteris diagnòstics de l'EM de McDonald 2010, inclouen un abordatge clínic i paraclínic emfatitzant la necessitat de demostrar DIT i DIS (Taula 1) i exclouen diagnòstics alternatius. En la seva revisió també s'emfatitzà que aquests criteris només s'haurien d'aplicar en pacients que es presentin amb una síndrome clínica aïllada (CIS) suggestiva d'EM o símptomes consistents amb malaltia inflamatòria desmielinitzant del SNC de durada superior a 24 hores i amb absència de febre i/o infecció, donat que aquests criteris només s'han validat en aquestes presentacions.⁹ Les presentacions de CIS poden ser monofocals o multifocals, i típicament afecten el nervi òptic, el tronc/cerebel, la medul·la espinal, o els hemisferis cerebrals.

Per a l'aplicació dels criteris de McDonald també resulten imperatives la consideració i l'exclusió de diagnòstics alternatius. El diagnòstic diferencial de l'EM inclou varis processos inflamatoris o d'altra etiologia, que s'han de considerar^{10,11}. D'especial interès resulta descartar la neuromielitis òptica (NMO), abans d'iniciar un tractament immunomodulador crònic, doncs s'ha descrit que el tractament amb interferó/natalizumab en aquests pacients no només no és efectiu, sinó que pot exacerbar la malaltia¹². Caldrà considerar aquesta entitat i testar el sèrum del pacient per anticossos contra AQP4 en tots els casos amb característiques clíniques i/o radiològiques suggestives, de NMO o de l'espectre de NMO especialment en: (1) mielitis longitudinalment extensa (≥ 3 segments) i que afecti de forma predominant la part central de la medul·la espinal en seccions axials; (2) neuritis òptica bilateral i severa o si associa edema important del nervi òptic, lesió quiasmàtica o un escotoma altitudinal; i (3) singlot o vòmits incoercibles juntament amb evidència d'afectació periaqueductal en la RM^{13,14}. Aquesta consideració tindrà especial importància en pacients amb origen genètic asiàtic o llatinoamericà, donada a l'alta prevalença de NMO en aquestes poblacions.

Criteris radiològics revisats de DIT i DIS per al suport del diagnòstic de l'EMRR

Els criteris de DIT i DIS de McDonald 2010 es basen en els criteris de Swanton/MAGNIMS (Magnetic Imaging in Multiple Sclerosis) (Taula 1)^{15,16}. Aquests criteris es simplificaren respecte als criteris radiològics previs de Barkhoff/Tintoré^{17,18} usats en els criteris previs de McDonald, de manera que actualment per complir DIS es

requereix almenys 1 lesió en T2 en 2 de les 4 àrees típiques d'EM: periventricular, juxtacortical, infratentorial i medul·la espinal, exclouent les lesions simptomàtiques en pacients amb síndromes de tronc o de medul·la espinal; i sent innecessària la demostració de captació de contrast (un fet més relacionat amb DIT). En 282 pacients amb CIS, els criteris de DIS basats en Swanton van mostrar ser més simples i lleugerament més sensibles que els criteris originals de McDonald, sense comprometre l'especificitat ni la precisió¹⁶.

Els criteris de DIT també es modificaren de manera que actualment inclouen la demostració almenys d'1 nova lesió en T2 (amb o sense captació amb gadolini) en una RM de seguiment realitzada en qualsevol moment després d'una RM basal (sent innecessari el període de 30 dies requerit anteriorment), o la presència simultània de lesions clínicament silents captans i no captans de gadolini en una mateixa RM realitzada en qualsevol moment (suggerint que representen 2 o més episodis desmielinitzants). La incorporació d'aquest últim criteri es basà en la confirmació per part del grup MAGNIMS de dades aportades per estudis previs^{19,20}, que indicava que la presència simultània de lesions captans i no captans en pacients amb un CIS típic tenia una alta especificitat per predir la conversió precoç a EM clínicament definida (EMCD)^{21,22}. Cal remarcar que l'aplicació d'aquests criteris, és vàlida sempre i quan es pugui determinar que les lesions existents no siguin secundàries a patologia diferent a l'EM.

Els pacients també poden complir els criteris diagnòstics de McDonald 2010 si presenten, després d'un primer episodi neurològic d'etiologia presumptament desmielinitzant, un segon episodi clínic que afecti a una zona diferent del SNC. Almenys un dels dos episodis han d'estar objectivats per fer el diagnòstic d'EM (Taula 1). No es podrà establir però un diagnòstic d'EM en pacients que sense haver presentat cap brot clínic es detectin de forma incidental troballes de RM, compatibles amb criteris de DIS i/o DIS. Fins un 30% d'aquests pacients amb una síndrome radiològica aïllada (RIS), poden desenvolupar un CIS en 5 anys i posteriorment convertir a EMCD, pel que es recomana un seguiment estret²³.

El valor de les troballes en LCR en el diagnòstic d'EMRR.

En la revisió dels nous criteris, s'emfatitzà que troballes positives en el LCR (índex d'immunoglobulina G elevat, o 2 o més bandes oligoclonals) són importants per a recolzar la naturalesa desmielinitzant inflamatòria del procés, per avaluar diagnòstics alternatius i per predir l'evolució a EMCD^{11,24}. Tot i així la contribució d'aquestes troballes als criteris radiològics MAGNIMS per DIS i DIT no ha estat avaluada^{16,21,22}, pel que actualment les característiques del LCR no formen part dels nous criteris revisats per al diagnòstic d'EMRR⁷.

Criteris diagnòstics d'EMPP.

Per homogeneitzar els criteris de totes les formes d'EM, reconeixent però les necessitats especials per al



diagnòstic d'EMPP, els nous criteris mantenen a més de l'evidència de progressió de símptomes durant un any, el compliment de 2 de 3 criteris radiològics o de LCR addicionals, però substituint els anteriors criteris radiològics a nivell cerebral pels nous criteris de MAGNIMS per DIS (≥ 1 lesió en seqüències T2 en almenys una àrea característica d'EM: juxtacortical, periventricular, infratentorial). Els altres dos criteris (≥ 2 lesions en seqüències T2 en la medulla espinal i anàlisi positiu del LCR) romanen sense canvis (Taula 1)⁷.

Implicacions i precaucions en l'aplicació dels nous criteris diagnòstics d'EM.

Els nous criteris de McDonald 2010 impliquen que el diagnòstic de l'EM es pot realitzar basant-se en una sola RM durant un primer brot clínic. A la pràctica clínica, aquest fet es pot traduir en una major eficiència per la reducció del nombre de RM requerides per al diagnòstic. Una altra implicació molt important dels nous criteris^{25,26}, ve donada pel fet que permeten classificar de forma més precoç com a EM definitiva a pacients prèviament classificats de CIS. Aquest fet pot afectar a la selecció de pacients per a l'inici d'un tractament modificador de la malaltia o per a la seva participació en assajos clínics, i potencialment podria tenir un impacte al seu pronòstic tan real com també el resultant del canvi de classificació (fenomen de Will Rogers). Aquest últim fenomen²⁷ és ja evident per una disminució del nombre de brots en els assajos clínics més recents que inclouen pacients amb EM en una fase més precoç de la malaltia²⁸, o per l'increment de pacients que converteixen de CIS a EM per canvis radiològics sense presentar més brots clínics^{27,29}. A més a més, els criteris de McDonald 2010 podrien comprometre algunes indicacions terapèutiques com són les indicacions actuals del tractament dels pacients amb CIS. Els assajos clínics que justificaren aquesta indicació, inclogueren una proporció de pacients amb CIS d'alt risc de conversió a EMCD que amb l'aplicació dels criteris actuals serien classificats d'EM definitiva³⁰⁻³³. Aquests pacients probablement tenen un pronòstic i una resposta als tractaments diferents dels pacients que romanen amb el diagnòstic de CIS amb la classificació actual, i fa que sorgeixi la pregunta si la indicació de tractament modificador de la malaltia en pacients amb CIS hauria de seguir vigent amb la nova classificació.

De forma similar als criteris de Barkhof-Tintoré^{17,18}, els criteris de Swanton/MAGNIMS^{15,16} es van desenvolupar en centres amb un especial interès en EM i RM basats en pacients adults europeus amb EM típica i ben definida. Per aquest motiu la seva sensibilitat i especificitat pot variar en d'altres poblacions com són els pacients pediàtrics, pacients d'altres ètnies o àrees geogràfiques o presentacions atípiques. Tot i que els estudis recents en població pediàtrica han mostrat que aquests criteris són adequats en edats superiors a 12 anys amb un CIS típic³⁴⁻³⁶, en edats menors i en un context d'encefalomielitis aguda disseminada (ADEM) la valoració d'una única RM no es considera suficient per

l'establiment de DIT i DIS i, per tant, per al diagnòstic d'EM (veure Capítol: Tractament de l'Esclerosi Múltiple a l'edat pediàtrica)³⁶.

3

FENOTIPS CLÍNICS D'EM

La revisió al 2013 de Lublin *et al* dels fenotips i definicions clíniques de l'EM que havien estat inicialment estandarditzades al 1996³⁷, incorpora els termes d'activitat i progressió com a factors modificadors dels fenotips clínics de l'EM en funció del comportament de la malaltia durant l'últim any⁸.

A continuació, i breument, es descriu la revisió de les definicions dels fenotips de l'EM i dels factors modificadors:

CIS, Síndrome Clínica Aïllada: no contemplat en les definicions inicials, es reconeix actualment com una primera manifestació clínica d'una malaltia de característiques desmielinitzants inflamatòries que podria ser EM, però que encara no compleix els criteris de DIS i DIT. Estudis de la història natural de l'EM o els assajos clínics dels fàrmacs modificadors de la malaltia han mostrat que un pacient amb CIS juntament amb la presència de lesions cerebrals té un alt risc de convertir a EM^{18,38}.

RIS, Síndrome Radiològica Aïllada: Troballes radiològiques incidentals que suggereixen inflamació i desmielinització en absència de símptomes o signes clínics. Tot i que no es considera per si mateixa un subtipus d'EM, aquests pacients precisen un seguiment estret.

EMSP, Esclerosi Múltiple Secundàriament Progressiva: El més freqüent és que aquest sigui un diagnòstic retrospectiu un cop demostrat l'empitjorament gradual després d'un inici amb un curs recidivant de la malaltia (EMRR). Actualment no existeixen dades clíniques, radiològiques, immunològiques o patològiques per establir el punt de transició entre l'EMRR i l'EMSP.

EMPP, Esclerosi Múltiple Primàriament Progressiva: Tot i que algunes dades que suggereixen que l'EMPP representa una forma diferent, no inflamatòria, o com a mínim menys inflamatòria que l'EMRR, hi ha moltes dades clíniques, radiològiques, i genètiques que suggereixen que l'EMPP és part de l'espectre dels fenotips de l'EM i que les diferències són més relatives que absolutes³⁹⁻⁴¹.

Factors modificadors dels fenotips de l'EM: Incorporació dels termes activitat i progressió de la malaltia (Taula 2)

Els fenotips de l'EM poden ser categoritzats com actius i/o progressius segons el seu comportament en l'últim període avaluat:



Malaltia activa: Per poder establir si la malaltia d'un pacient és activa o no, es recomana un control clínic i radiològic anual per l'EMRR. Tot i que es recomana un control clínic anual per les formes progressives d'EM no existeix un consens sobre la periodicitat idònia dels controls radiològics. En alguns casos segons les circumstàncies, els controls en un període superior o inferior a un any poden estar indicats. No es necessari un control anual radiològic medul·lar a no ser que hi hagi símptomes suggestius donada l'alta correlació de les troballes a nivell cerebral i medul·lar, i de la informació limitada de les troballes medul·lars en absència de lesions cerebrals^{42,43}.

Es considera que un pacient té una malaltia activa, si en l'últim any ha presentat com a mínim un brot clínic o si en l'estudi radiològic s'evidencia almenys una nova lesió realçada amb gadolini o una nova lesió en T2 inequívoca⁸. Els pacients que no compleixin una d'aquestes condicions seran considerats no actius, mentre que els pacients no avaluats durant el període esmentat hauran de ser considerats d'activitat indeterminada.

Un pacient amb EMPP que presenti un brot agut s'haurà de considerar per tant EMPP-actiu. Aquesta nova definició permet l'eliminació del terme d'EM Primària Progressiva Remitent (EMPR). D'altra banda pacients amb EMPP sense brots ni activitat radiològica s'haurien de considerar com EMPP-no actius.

Progressió de la malaltia: Aquest terme es reserva per l'evidència de progressió de la discapacitat amb independència de les recidives en pacients amb EMPP o EMSP. Donat que la progressió de la malaltia no és uniforme es recomana la seva determinació anualment com a mesura de canvi. Per tant un pacient amb EMPP que no ha progressat durant l'últim any s'hauria de considerar com EMPP- no progressant.

Empitjorament confirmat: En pacients en els quals hi hagi una acumulació de la discapacitat durant un període de temps (habitualment 3 o 6 mesos)⁴⁴, es recomana l'ús del terme empitjorament confirmat enlloc del d'empitjorament sostingut. Per una definició més rigorosa aquest empitjorament ha de ser confirmat en el mateix sistema funcional. D'aquesta manera, el grau de recuperació d'una recidiva aguda no s'ha de considerar per ell mateix com un factor modificador del fenotip, però es podria considerar que pot contribuir a l'empitjorament de la malaltia al llarg del temps. En aquests contextos en un pacient amb EMRR-actiu que presenti una acumulació confirmada de discapacitat deguda a múltiples brots o un brot sever amb escassa recuperació, hauríem de parlar d'empitjorament de la malaltia i no de progressió de la malaltia, donat que es prefereix reservar el terme de progressió per a la fase progressiva de l'EM.

EM benigne i maligne: Tot i que en teoria aquests termes es podrien aplicar a qualsevol fenotip d'EM fent referència a la seva severitat, donat a que gairebé sempre s'han de determinar retrospectivament i que la severitat i l'activitat de la malaltia poden canviar al llarg dels anys, aquests termes s'haurien d'aplicar amb precaució^{8,37}.



Taula 1: Criteris diagnòstics d'EM McDonald 2010 (Adaptat de Polman et al)⁷

Criteris diagnòstics d'EMRR ^a	
Presentació clínica	Criteris addicionals requerits
2 o més brots ^b ; evidència clínica objectiva de 2 o més lesions o evidència clínica objectiva d'1 lesió amb evidència raonable d'un brot en el passat.	Cap ^c
2 o més brots ^b ; evidència clínica objectiva d'1 lesió.	DIT per RM o presència d'un nou brot en una topografia diferent
Un brot ^b ; evidència clínica objectiva de 2 o més lesions.	DIT per RM o un nou brot
Un brot ^b ; evidència clínica objectiva d'1 lesió.	DIS o un nou brot en topografia diferent i DIT demostrada per RM o un nou brot
Criteris radiològics "addicionals" en EMRR	
Demostració de DIT	Demostració de DIS
Presència de ≥ 1 lesió asimptomàtica en seqüències T2 en ≥ 2 de les següents àrees ^d : <ul style="list-style-type: none"> - juxtacortical - periventricular - infratentorial - medul·la espinal 	Acomplir un dels següents: <ul style="list-style-type: none"> - Presència d'una nova lesió en T2 en una RM de seguiment obtinguda en qualsevol moment, en comparació amb una RM prèvia basal. - Presència simultània de lesions captans i no captans de contrast en qualsevol moment
Criteris diagnòstics d'EMPP ^a	
Demostració de progressió de la discapacitat durant 1 any (determinat de forma retrospectiva o prospectiva) i almenys 2 dels següents 3 criteris: <ol style="list-style-type: none"> 1. Demostració de disseminació espacial en el cervell a partir de la presència de ≥ 1 lesió^d en seqüències T2 en almenys una àrea característica d'EM: juxtacortical, periventricular, infratentorial. 2. Demostració de disseminació espacial en la medul·la espinal a partir de la presència de ≥ 2 lesions^d en seqüències T2. 3. Anàlisi positiu del LCR (≥ 2 bandes oligoclonals o índex d'immunoglobulina G elevat) 	

^aEn tots els casos cal excloure diagnòstics alternatius. ^bBrot o exacerbació es defineix com episodi de símptomes típics de malaltia inflamatòria aguda desmielinitzant del SNC, actual o històrica, de durada >24 h, en absència de febre o infecció. El brot hauria d'estar documentat per l'exploració neurològica actual, però alguns brots passats amb símptomes i evolució característica d'EM, sense evidència en l'exploració poden aportar raonable evidència d'un episodi desmielinitzant previ. Queixes de símptomes paroxístmics (històrics o actuals) haurien de consistir en múltiples episodis durant un període no inferior a 24h. Pel diagnòstic d'EM almenys un dels brots ha de ser corroborat per troballes a l'exploració, resposta alterada de potencials visuals evocats (VEP) en pacients amb antecedent d'alteració visual, o RM consistent amb desmielinització en una àrea del SNC implicada en el report històric de

símptomes neurològics. ^cTot i que no són necessaris més estudis, resulta altament recomanat que qualsevol diagnòstic d'EM provingui de prova d'imatge. Si la RM o altres tests com l'estudi del LCR són negatius, cal extremar la precaució en realitzar el diagnòstic d'EM i cal considerar diagnòstics alternatius. ^dEn síndromes de tronco o de medul·la espinal no es comptabilitzen les lesions simptomàtiques.

DIS: disseminació en espai; **DIT:** disseminació en temps; **EM:** Esclerosi múltiple; **EMPP:** EM primària progressiva; **EMRR:** remitent recurrent; **LCR:** líquid cefaloraquídi; **RM:** ressonància magnètica; **SNC:** sistema nerviós central



Taula 2: Fenotips clínics i factors modificadors (Adaptat de Lublin et al)⁸

FENOTIP CLÍNIC EM	Factor modificador segons la valoració en l'últim any ^a	
	ACTIU	PROGRESSIU ^b
CIS	Si actiu considerar EMRR	No aplicable, si progressió considerar EMSP
RR	Presència en l'últim any ≥ 1 : - Brot clínic - Nova lesió inequívoca en T2 - Nova lesió realçada amb gadolini	
SP		Progressió de la discapacitat en l'últim any independentment de brots o recidives
PP		

^aClassificar com actiu/no actiu, o progressiu/no progressiu segons el compliment dels criteris en l'últim període valorat. Es recomana un seguiment clínic i radiològic anual per les formes d'EMRR. Per les formes progressives d'EM es recomana un seguiment clínic anual i no hi ha un consens establert sobre la periodicitat del seguiment radiològic. Si el pacient no ha estat avaluat durant l'últim període, es recomana l'ús del terme activitat i/o progressió indeterminades.

^bSi un pacient presenta una acumulació de la discapacitat durant un període determinat (per exemple: 3, 6 o 12 mesos) degut a l'escassa recuperació d'un o més brots, es prefereix el terme d'empitjorament confirmat i no una progressió de la malaltia. Aquest últim terme es reserva per les formes progressives d'EM i es refereix a un empitjorament independent dels brots.

CIS: síndrome clínica aïllada; EM: Esclerosi múltiple; PP: primària progressiva; RR: remitent recurrent, SP: secundària progressiva

BIBLIOGRAFIA

- McFarland HF, Martin R. *Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity*. Nat Immunol 2007;8:913-919.
- Frohman EM, Racke MK, Raine CS. *Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis*. N Engl J Med 2006;354:942-955.
- Schumacker GA, Beebe G, Kibler RF, et al. *Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel of therapy in multiple sclerosis*. Ann N Y Acad Sci 1965;122:552-568.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Ann Neurol 1983;13:227-231.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol 2001;50:121-127.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. Ann Neurol 2005;58:840-846.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Ann Neurol 2011;69:292-302.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology 2014;83:278-286.
- Hawkes CH, Giovannoni G. *The McDonald Criteria for Multiple Sclerosis: time for clarification*. Mult Scler 2010;16:566-575.
- Charil A, Yousry TA, Rovaris M, et al. *MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation"*. Lancet Neurol 2006;5:841-852.
- Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. *Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach*. Mult Scler 2008;14:1157-1174.
- Wang KC, Lin KH, Lee TC, et al. *Poor responses to interferon-beta treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with long spinal cord lesions*. PLoS One 2014;9:e98192.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. *The spectrum of neuromyelitis optica*. Lancet Neurol 2007;6:805-815.
- Carroll WM, Fujihara K. *Neuromyelitis optica*. Curr Treat Options Neurol 2010;12:244-255.



15. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, et al. *Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:830-833.
16. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. *MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study*. Lancet Neurol 2007;6:677-686.
17. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. Brain 1997;120 (Pt 11):2059-2069.
18. Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, et al. *Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. AJNR Am J Neuroradiol 2000;21:702-706.
19. Heun R, Kappos L, Bittkau S, Staedt D, Rohrbach E, Schuknecht B. *Magnetic resonance imaging and early diagnosis of multiple sclerosis*. Lancet 1988;2:1202-1203.
20. Tas MW, Barkhof F, van Walderveen MA, Polman CH, Hommes OR, Valk J. *The effect of gadolinium on the sensitivity and specificity of MR in the initial diagnosis of multiple sclerosis*. AJNR Am J Neuroradiol 1995;16:259-264.
21. Rovira A, Swanton J, Tintore M, et al. *A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis*. Arch Neurol 2009;66:587-592.
22. Montalban X, Tintore M, Swanton J, et al. *MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes*. Neurology 2010;74:427-434.
23. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. *Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event*. PLoS One 2014;9:e90509.
24. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. *Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement*. Arch Neurol 2005;62:865-870.
25. Milo R, Miller A. *Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis*. Autoimmun Rev 2014;13:518-524.
26. Selchen D, Bhan V, Blevins G, et al. *MS, MRI, and the 2010 McDonald criteria: a Canadian expert commentary*. Neurology 2012;79:S1-15.
27. Sormani MP, Tintore M, Rovaris M, et al. *Will Rogers phenomenon in multiple sclerosis*. Ann Neurol 2008;64:428-433.
28. Uitdehaag BM, Barkhof F, Coyle PK, Gardner JD, Jeffery DR, Mikol DD. *The changing face of multiple sclerosis clinical trial populations*. Curr Med Res Opin 2011;27:1529-1537.
29. Chard DT, Dalton CM, Swanton J, et al. *MRI only conversion to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:176-179.
30. Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintore M, Durelli L. *Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD005278.
31. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, 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;374:1503-1511.
32. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. *Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurol 2014;13:977-986.
33. Leist TP, Comi G, Cree BA, et al. *Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial*. Lancet Neurol 2014;13:257-267.
34. Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, et al. *2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis*. Ann Neurol 2012;72:211-223.
35. Sedani S, Lim MJ, Hemingway C, Wassmer E, Absoud M. *Paediatric multiple sclerosis: examining utility of the McDonald 2010 criteria*. Mult Scler 2012;18:679-682.
36. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions*. Mult Scler 2013;19:1261-1267.
37. 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;46:907-911.
38. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, et al. *The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study*. Brain 1993;116 (Pt 1):135-146.
39. Ebers GC. *Natural history of primary progressive multiple sclerosis*. Mult Scler 2004;10 Suppl 1:S8-13.
40. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. *Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study*. Lancet Neurol 2011;10:436-445.
41. Confavreux C, Vukusic S. *Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept*. Brain 2006;129:606-616.
42. Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, et al. *Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis*. Neurology 1996;46:373-378.
43. Bot JC, Barkhof F. *Spinal-cord MRI in multiple sclerosis: conventional and nonconventional MR techniques*. Neuroimaging Clin N Am 2009;19:81-99.
44. Rudick RA, Kappos L. *Measuring disability in relapsing-remitting MS*. Neurology 2010;75:296-297.



3.

Diagnòstic Radiològic

Autors

Dr. Àlex Rovira

Unitat de Ressonància Magnètica

Servei de Radiologia

Hospital Universitari Vall Hebron

1

INTRODUCCIÓ

La ressonància magnètica (RM) és la tècnica més sensible en la identificació de les plaques desmielinitzants que caracteritzen l'esclerosi múltiple (EM), donat que les detecta en més del 97% de pacients amb EM clínicament definida. Com a conseqüència d'aquesta alta sensibilitat, la RM s'ha convertit en una tècnica essencial no només en el diagnòstic de l'EM si no també com a marcador pronòstic en la fase inicial de la malaltia, tant en relació a la predicció de recurrències clíniques, com a la gravetat de la discapacitat futura, a més de contribuir tant en la millor comprensió de la seva història natural com en l'avaluació i predicció de l'eficàcia dels tractaments immunomoduladors.

2

SEMIOLOGIA GENERAL DE L'EM

Seqüències ponderades en T2

Típicament les lesions visibles en les seqüències potenciades en T2 són múltiples i de tamany petit, gairebé sempre menors a 25 mm (Figura 1) si bé en ocasions arriben a un tamany més gran a causa de la confluència lesional o a l'existència de lesions pseudotumorals (Figura 2). Les lesions mostren generalment una morfologia nodular, però en la majoria de pacients amb EM clínicament definida, existeixen com a mínim una placa de morfologia ovoide amb el seu eix major perpendicular a l'eix anteroposterior dels hemisferis cerebrals. Aquesta característica morfo-topogràfica s'explica per la predisposició de les plaques



desmielinitzants a situar-se al voltant de les vènules, que en la substància blanca que rodeja els ventricles laterals tenen un trajecte perpendicular a les parets endimèriques (Figura 3). És el reflex radiològic dels anomenats "dits de Dawson" descrits per aquest autor l'any 1916. A l'actualitat, gràcies a la utilització de seqüències de susceptibilitat magnètica (SWI), que són capaces d'identificar estructures venulars per la seva elevada concentració en deoxihemoglobina, és possible identificar la distribució perivenular de les lesions desmielinitzants, confirmant que la seva topografia i morfologia ve determinada, com a mínim en algunes lesions, per la localització i orientació de les vènules. Així doncs diferents estudis han demostrat que la presència de venes centrals en plaques d'EM és una troballa molt freqüent, mentre que no ho és en lesions focals de substància blanca no relacionades amb l'EM, com en la neuromielitis òptica o en algunes vasculitis, donant-li a aquesta troballa valor diagnòstic.

La confluència lesional, especialment freqüent en les fases avançades de la malaltia, produeix plaques de marges irregulars que, a nivell periventricular i a causa de la presència d'algunes lesions ovoides, produeixen el característic marge extern en "serra" (Figura 4).

La tendència de les lesions desmielinitzants a afectar la substància blanca periventricular profunda i posterior, és una dada que ajuda a establir un correcte diagnòstic diferencial amb altres processos patològics, com per exemple la malaltia cerebrovascular de petit vas o amb lesions incidentals, com les que s'observen en pacients migranyosos, que tendeixen a afectar la substància blanca subcortical, especialment l'anterior (Figura 5).

La presència de lesions en la substància blanca que rodeja el cos i la banya temporal dels ventricles laterals és una troballa característica de la malaltia. Si bé existeixen altres processos que poden mostrar en els estudis de RM lesions que afecten de manera predominant la substància blanca anterior dels lòbuls temporals (CADASIL, Fabry, infecció congènita per citomegalovirus, Steinert), habitualment les lesions en aquests processos ho fan de forma més difusa, mentre que en l'EM, com a mínim en les fases inicials, s'afecta predominantment i de forma focal la substància blanca periventricular (Figura 6).

Les lesions intracorticals es descriuen amb freqüència en els estudis neuropatològics, alhora que en les fases inicials de la malaltia, però són difícils de detectar amb RM a causa del seu petit tamany, a diferents característiques patològiques (més grau de remielinització, menys inflamació) i a la dificultat que existeix en diferenciar-les del líquid cefaloraquídi dels espais subaracnoidals de la convexitat cerebral. De fet amb les seqüències convencionals de RM, tot i utilitzar camps magnètics de 3T, s'identifiquen menys del 10% de les lesions intracorticals pures.

Més fàcils d'identificar amb RM són les lesions juxtacorticals que es detecten fins a un 66% de pacients amb EM clínicament definida. Aquestes lesions, que es consideren una troballa específica en el

diagnòstic inicial de la malaltia, afecten a les fibres en "U" especialment en els lòbuls frontals i temporals, i es detecten amb més facilitat en les seqüències T2-FLAIR a causa de la supressió selectiva del líquid cefaloraquídi (Figura 7).

La recent aplicació de seqüències de doble inversió - recuperació (DIR) que produeixen una supressió selectiva de la senyal de RM tant del líquid cefaloraquídi com de la substància blanca, incrementen la sensibilitat de la RM en la detecció de lesions desmielinitzants còrtico-juxtacorticals. Malgrat que les seqüències DIR estan actualment disponibles en molts equips clínics de RM, no és una seqüència exempta de problemes, entre les que destaquen la seva limitada sensibilitat en la detecció de lesions intracorticals (no s'en detecten més del 30-40%) i la dificultat de diferenciar-les de les de localització còrtico-juxtacortical, així com la seva baixa reproducibilitat i elevat índex de falsos positius.

Les lesions en el cos callós, troballa infreqüent en processos diferents a l'EM, se situen preferentment en la seva superfície subependimària (marge inferior) o en la seva perifèria adoptant una disposició radial. Aquesta afecció del cos callós es considera un marcador sensible i específic d'EM i s'identifica millor amb seqüències T2-FLAIR obtingudes en el plànol sagital, pel que és aconsellable utilitzar aquesta seqüència en el diagnòstic inicial de la malaltia (Figura 8). Aquestes lesions s'identifiquen en aproximadament dos terços de pacients en les fases inicials d'EM. Mentre que l'afectació del cos callós és freqüent en l'EM, aquest està generalment respectat en la malaltia cerebro-vascular de petit vas a causa de la seva doble aportació vascular procedent de la circulació arterial anterior i posterior que protegeix a aquesta comissura de la desmielinització isquèmica. Tant és així, que en malalts afectats d'aquesta malaltia de petit vas amb gran afectació de la substància blanca, el cos callós pot ser respectat (Figura 9). No obstant el cos callós també es veu afectat en diversos processos d'origen vascular, entre els que destaquen la malaltia de Susac i de CADASIL, i també en malalties inflamatòries com la neuromielitis òptica. Una dada semiològica d'ajuda per fer un correcte diagnòstic diferencial és la localització de les lesions en el marge inferior del cos callós (unió callós-septal) respecte de la regió central en l'EM (almenys en les fases inicials). Contràriament les lesions acostumen a afectar de forma completa el gruix del cos callós en la malaltia cerebrovascular de petit vas, en el CADASIL i en la neuromielitis òptica, mentre que en la malaltia de Susac és característic que afecti la seva porció central respectant els seus marges superior i inferior (Figura 10).

La detecció de lesions en el parènquima infratentorial contribueix de forma significativa a l'increment de l'especificitat diagnòstica de la RM en l'EM. Aquestes lesions afecten de forma preferencial les superfícies cisternals de la protuberància, els peduncles cerebel·losos mitjos i el terra del IV ventricle (Figura 11), i aquesta distribució permet diferenciar-les de la desmielinització de localització centre-pontina descrita

en els malalts amb malaltia vascular microangiopàtica. Aquesta diferència radica en que les lesions en l'EM tendeixen a localitzar-se al voltant de les vècules, que mostren una distribució perifèrica en la protuberància. Contràriament la desmielinització centre-pontina en la malaltia de petit vas és conseqüent amb la seva irrigació per petites artèries perforants que ho converteixen en un territori susceptible a la isquèmia crònica.

En aproximadament un 3% de pacients amb EM, es detecta amb RM afectació del trajecte cisternal del nervi trigemí, en forma de engrossiment i augment de contrast. Aquesta afecció del V par cranial és amb freqüència bilateral i, en ocasions, pot associar-se a afecció dels nervis oculomotors (Figura 12).

Seqüències ponderades en T1

Entre el 10-20% de les lesions visibles en densitat protònica/T2 s'identifiquen en les seqüències ponderades en T1 en forma d'hiposenyal en relació amb la substància blanca d'aparença normal. Aquesta hiposenyal probablement reflecteix un substrat patològic diferent en funció que la lesió sigui activa o crònica. En les primeres reflecteix la presència d'edema i graus variables de desmielinització, i la seva hiposenyal pot desaparèixer o com a mínim reduir-se en intensitat i mida de forma progressiva a mesura que es resol el procés inflamatori i es produeix remielinització.

En les plaques cròniques, la hiposenyal és persistent i reflecteix la presència de destrucció tissular irreversible, anomenant-se forats negres crònics o irreversibles. Aproximadament el 20-40% de lesions noves en T2 que mostren realç amb gadolín evolucionaran a forats negres, essent necessari que persisteixin com a mínim sis mesos per establir amb seguretat que aquesta hiposenyal en T1 és irreversible.

Per tant, aquesta hiposenyal crònica diferencia entre aquelles lesions desmielinitzants que histopatològicament tenen escassa destrucció tissular, les quals es mostren isointenses amb la substància blanca normal, de les que tenen un alt grau de destrucció tissular i de disminució en la densitat axonal. Aquesta diferència en les característiques de les lesions augmenta l'especificitat de la RM en la detecció de lesions funcionalment significatives, tal com han demostrat diversos estudis en els que utilitzant el volum lesional mitjà en T1 en que s'han obtingut millors correlacions amb la progressió clínica de la malaltia que la obtinguda utilitzant el volum lesional en T2.

Aquestes lesions hipointenses cròniques o irreversibles són més freqüents en les formes secundàries progressives que en les formes recurrents - remitents, el que indica que en un determinat moment de la malaltia els mecanismes de reparació són insuficients i es produeix una progressiva destrucció tissular que coincideix amb la progressió de la simptomatologia clínica (Figura 13).

Els resultats d'assajos clínics suggereixen que alguns fàrmacs immunomoduladors tenen un probable efecte neuroprotector al produir una disminució en la proporció de lesions actives que evolucionen a forats negres irreversibles. La utilització dels forats negres com a un marcador de lesió irreversible té, però, algunes limitacions. La primera d'elles és que la definició de "forat negre" és una mica arbitrària i subjecte a la tècnica de RM utilitzada. A més a més els forats negres són, per causes que no es coneixen, poc freqüents en el parènquima infratentorial i pràcticament inexistents en la medulla espinal i en el nervi òptic, àrees anatòmiques que són especialment rellevants en la progressió de la discapacitat.

Seqüències ponderades en T1 amb gadolín

La utilització de seqüències potenciades en T1 en combinació amb la injecció de gadolín, permet identificar de forma selectiva les lesions amb activitat inflamatòria. El gadolín té un poderós efecte paramagnètic que induïx un escurçament dels temps de relaxació longitudinal (T1). En condicions normals el gadolín no travessa la barrera hematoencefàlica i per tant no modifica la senyal de ressonància del teixit cerebral. Però, quan existeix un increment en la permeabilitat o la manca de la barrera hematoencefàlica, el gadolín la travessa i produeix un escurçament del T1 (hiperintensitat) en el teixit adjacent. En l'EM la identificació de lesions que destaquen amb gadolín es correlacionen histològicament amb la fase inflamatòria del desenvolupament. Així doncs, tant en models experimentals d'encefalomielitis al·lèrgica com en l'EM el realç lesional amb el gadolín, s'associa a la presència de macròfags actius en relació amb el procés desmielinitzant.

Aquest realç amb gadolín, que té una durada aproximada de 3 a 6 setmanes, pot adoptar diferents formes (nodular, anell concèntric complet, anell concèntric incomplet) que dependrà de la localització en la placa desmielinitzant de les zones amb activitat inflamatòria (Figura 14). La presència d'un realç perifèric incomplet és un signe altament específic de lesions desmielinitzants, essent de gran ajuda per diferenciar lesions desmielinitzants pseudotumorals de lesions tumorals o infeccioses. Els segments de la perifèria de la lesió en els que no existeix realç coincideixen amb el marge de la lesió que contacta amb la substància gris cortical o subcortical, on existeixen un menor grau de reacció inflamatòria i una menor alteració de la barrera hemato-encefàlica.

La incidència de lesions que es realcen amb el contrast, varia en funció de la forma clínica de la malaltia, essent menor en les formes benignes i secundàries progressives que en les remitents - recurrents. En la forma primària progressiva les lesions actives són poc freqüents, reflectint un menor grau d'inflamació d'aquesta forma clínica de la malaltia.



Diversos estudis han demostrat que el número i volum d'aquestes lesions actives prediuen l'aparició i gravetat de recurrències clíniques, i el desenvolupament d'atròfia cerebral, però no són bons índexs predictius del grau de progressió de la discapacitat neurològica.

La utilització de seqüències amb contrast tenen rellevància en el diagnòstic inicial de la malaltia tant per demostrar disseminació espacial com temporal de les lesions desmielinitzants. També tenen rellevància en els estudis de seguiment ja que la presència de lesions amb realç és un paràmetre d'utilitat per determinar l'efecte antiinflamatori dels fàrmacs immunomoduladors i per predir pacients no responedors als mateixos.

3 AFECCIÓ MEDUL-LAR

La presència de lesions en la medul·la espinal en pacients amb EM clínicament definida és aproximadament el 90%. Aquesta prevalença és molt menor en les fases inicials de la malaltia, especialment en aquelles que no s'inicien amb una síndrome medul·lar. Però, en aquests pacients, la RM detecta lesions subclíniques en la medul·la espinal en el 30-40% dels casos. Contràriament en les formes progressives, especialment les secundàries progressives, les lesions medul·lars es detecten pràcticament en la totalitat dels pacients. En les formes primàries progressives les lesions medul·lars són en general molt extenses en comparació amb les que afecten el parènquima cerebral.

En aproximadament el 50% dels escassos pacients amb EM clínicament definida que presenten un examen de RM cerebral normal (<2-3%), s'identifiquen lesions medul·lars compatibles amb plaques desmielinitzants, per la qual cosa un estudi medul·lar complet està indicat en pacients amb EM clínicament definida quan la RM cerebral sigui normal o amb lesions poc específiques. La detecció amb RM de lesions incidentals en la medul·la espinal en individus sans és un fet poc freqüent, al contrari del que succeeix en el parènquima encefàlic, on s'observen focus d'hipersenyal en les seqüències potenciades en T2 fins en el 50% d'individus per sobre dels 50 anys. Per aquest motiu la pràctica d'una RM medul·lar està especialment indicada en el diagnòstic inicial de pacients amb formes d'inici tardà, com són les primàries progressives, on pot ser difícil diferenciar plaques desmielinitzants de lesions incidentals o isquèmiques. En aquests casos la detecció de lesions en la medul·la espinal donaria suport al diagnòstic d'EM.

Les lesions en la medul·la espinal adopten, amb freqüència, una morfologia ovoide amb el seu eix més gran orientat craneocaudalment, localitzant-se tant a nivell central com anterior i posterior, tenint una predisposició a situar-se perifèricament i a afectar els cordons posteriors. Les lesions no solen sobrepassar dos cossos vertebrals en la seva extensió craneocaudal, ni més del 50% de l'àrea transversal, localitzant-se la majoria d'elles a nivell cervical o dorsal superior (en menys del 7% de pacients que presenten lesions medul·lars, aquestes es localitzen únicament per sota del segment dorsal superior) (Figures 15 i 16). Aquestes plaques medul·lars no tenen característiques expansives, amb excepció d'algunes plaques agudes, les quals es realcen amb el contrast intravenós indicant activitat inflamatòria (Figura 17). Aquests casos poden plantejar un problema de diagnòstic diferencial amb lesions tumorals.

L'atròfia medul·lar, que es desenvolupa des de les fases inicials de la malaltia, és especialment rellevant en les formes progressives. Aquesta atròfia és més evident en el segment cervical proximal i no té relació amb el volum lesional en T2, ni cerebral ni medul·lar. L'origen més probable de l'atròfia medul·lar és la destrucció axial secundària a degeneració walleriana. Diferents estudis han demostrat com el grau d'atròfia de la medul·la cervical es correlaciona de forma significativa amb el grau de discapacitat neurològica, millorant sensiblement la correlació obtinguda amb les mesures de volum o nombre lesional en T2 obtingudes tant a nivell cerebral com medul·lar.

4 ATRÒFIA CEREBRAL

L'esclerosi múltiple és una malaltia amb dos components, un inflamatori i un altre neurodegeneratiu, que mostrant una estreta interrelació en les fases inicials de la malaltia, es fan progressivament independents.

Les seqüències ponderades en T2 i T1 amb contrast són altament sensibles en la detecció de les lesions focals que es produeixen com a conseqüència del component inflamatori de la malaltia, però no són adequades per detectar i quantificar el dany tissular irreversible que es produeix com a conseqüència del component neurodegeneratiu, tant en el sí de les lesions focals visibles en les seqüències T2, com en la substància blanca i gris d'aparença normal.

De totes les tècniques de RM que s'han utilitzat per mesurar el component neurodegeneratiu de l'EM, és la volumetria cerebral com a marcador d'atròfia la que ha demostrat ser més robusta per al seu ús en estudis clínics.



L'interès d'utilitzar el volum cerebral com a marcador de neurodegeneració s'ha incrementat en els últims anys, amb el desenvolupament de nous tractaments amb un potencial efecte neuroprotector o neuro-reparador. De fet, les mesures de volum cerebral s'utilitzen de forma gairebé constant com a marcadors secundaris d'eficàcia en els assajos clínics de fàrmacs immunomoduladors amb l'objectiu d'analitzar el seu potencial efecte protector en la progressió de l'atròfia cerebral.

Tot i que l'EM es caracteritza per la presència d'àrees focals de desmielinització i inflamació localitzades en la substància blanca, el desenvolupament d'atròfia cerebral, que reflecteix el component més destructiu de la malaltia, també és característica de la malaltia, fins i tot en les seves fases més inicials. Aquesta atròfia cerebral es correlaciona no tan sols amb la discapacitat irreversible, sinó també amb la fatiga i amb el deteriorament cognitiu. De fet, l'atròfia cerebral global o regional es considera en l'actualitat una mesura clínicament rellevant en relació amb la progressió de la malaltia. A més a més, les mesures volumètriques cerebrals han demostrat ser robustes i sensibles davant de canvis temporals i són, a més a més, bons predictors de la discapacitat futura dels pacients amb EM.

La progressiva disminució del volum cerebral succeeix en els pacients amb EM de manera més accelerada que en els individus sans (Figura 18). De fet, s'ha descrit que la taxa anual de disminució del volum cerebral és aproximadament del 0,5-1,3% en pacients amb EM essent superior a la registrada en adults joves (18-50 anys) en les que oscil·la entre 0,1-0,3% a l'any.

L'atròfia cerebral comença en les fases més inicials de l'EM però té major rellevància en les seves fases més avançades. El dany neuroaxonal, que afecta tant la substància blanca com la gris, és el substrat patològic principal involucrat en el desenvolupament de l'atròfia cerebral, el qual es relaciona només de forma parcial amb les lesions que s'observen en les seqüències ponderades en T2.

Molts estudis han demostrat que les mesures d'atròfia cerebral s'associen millor amb el deteriorament cognitiu i amb la discapacitat física dels pacients que les mesures obtingudes a partir de les seqüències T2. En aquest context les troballes obtingudes per diferents estudis han demostrat com el grau de progressió de l'atròfia cerebral en curts períodes de temps (1-2 anys) és un bon predictor del grau de discapacitat a mig termini (8-10 anys). L'atròfia cerebral succeeix en fases primerenques de la malaltia, tal com ha objectivat la investigació liderada per Pérez-Miralles *et al* que va mostrar com durant els primers nou mesos després d'una síndrome neurològica aïllada existeix una disminució significativa del volum cerebral en els pacients que van presentar un segon episodi clínic, i que, per tant, van convertir a EM clínicament definida, comparat amb aquells pacients que no ho van presentar després d'un seguiment de varis anys. Per altra banda, De Stefano *et al* van mostrar com la progressió de

l'atròfia cerebral era similar en els diferents fenotips clínics de la malaltia quan aquests valors de volum cerebral es normalitzen segons el grau de volum cerebral inicial.

Diferents estudis han demostrat com l'atròfia selectiva de la substància gris (cortical i subcortical) té especial rellevància clínica al mostrar, a més a més d'una millor correlació amb paràmetres clínics en estudis transversals que l'atròfia de la substància blanca, valor predictiu en el desenvolupament de la discapacitat i deteriorament cognitiu en estudis longitudinals.

Finalment també s'ha observat que les correlacions entre l'atròfia regional de la substància gris amb alteracions clíniques específiques mostren patrons topogràfics alhora específics. Així doncs la discapacitat neurològica en pacients amb EM remitent-recurrent primerenca mostren una major correlació amb el gruix cortical del pol anterior de la circumvolució temporal inferior esquerra, d'ambdues circumvolucions frontals superior i mitja, d'ambdues circumvolucions cingulars anteriors i de l'àrea post-central. D'altra banda, el deteriorament cognitiu es correlaciona amb l'atròfia selectiva de l'hipocamp i putamen, mentre que la fatiga ho fa amb l'atròfia dels lòbuls frontals a més a més del cos callós.

Els diferents fàrmacs immunomoduladors disponibles actualment pel tractament de l'EM han donat lloc a resultats controvertits en quant al seu efecte sobre la reducció de l'atròfia cerebral, mostrant alguns d'ells com aquest efecte només es fa evident a partir del segon any d'haver iniciat el tractament, mentre que s'observa una acceleració en la disminució del volum cerebral durant els primers mesos després d'iniciar-lo, en relació amb un grup control de pacients no tractats. Aquest fenomen, que s'anomena de pseudoatròfia cerebral s'explicaria per l'efecte antiinflamatori dels fàrmacs que produeixen, com a conseqüència d'una disminució de la concentració d'aigua en el teixit cerebral, una disminució del volum cerebral i una falsa acceleració del grau d'atròfia. En aquest context, Vidal-Jordana *et al* varen mostrar l'existència d'una acceleració de la disminució del volum cerebral atribuïble a l'efecte de pseudoatròfia, com a mínim després d'un any de tractament amb natalizumab en aquells pacients que van presentar inicialment lesions realçades amb gadolini; mentre que aquestes diferències no existien en pacients a partir del segon any de tractament. Les troballes més singulars d'aquest treball varen ser que l'efecte de pseudoatròfia induït per natalizumab afectava de manera selectiva a la substància blanca cerebral, però no a la substància gris, el que pot explicar el major component inflamatori que l'EM té en la substància blanca en relació amb la substància gris.

La quantificació de l'atròfia cerebral es realitza habitualment a partir de la medicació del volum cerebral sobre imatges ponderades en T1 de RM obtingudes sense l'administració de contrast. Aquestes mesures, que poden ser globals o regionals i que s'obtenen mitjançant



programes semi- o completament automàtics, són generalment bastant robustes i sensibles enfront a canvis temporals. Els mètodes utilitzats poden classificar-se en dues categories depenent del tipus d'anàlisi que es vulgui realitzar: transversal o longitudinal (Figura 19). Els estudis transversals, que analitzen imatges de RM obtingudes en un únic punt temporal, requereixen mètodes de segmentació de teixits, o bé global (tot el parènquima encefàlic) (p.e. BPF [brain parenchymal fraction], SIENAX [Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy Cross-sectional]), o regional, és a dir mesures volumètriques selectives de la substància blanca o de la substància gris (p.e. SIENAX, NeuroQuant, JIM, SPM [Statistical Parametrical mapping], FIRST), o mesures de gruix cortical (p.e. FreeSurfer) (Figura 20). Per altra banda, els estudis longitudinals utilitzen generalment tècniques de co-registre, que permeten analitzar els canvis temporals entre estudis de RM obtinguts en temps diferents (SIENA [Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy]).

Les tècniques de segmentació, que són les més utilitzades per dur a terme estudis transversals o anàlisi volumètrics regionals, ofereixen però resultats heterogenis, donat que estan influïts per la qualitat i tècnica utilitzada per l'obtenció de les imatges ponderades en T1, i no són per tant recomanables per analitzar estudis longitudinals.

Per contra, les tècniques basades en co-registre entre estudis obtinguts en dos temps diferents, no només són sensibles als canvis temporals, si no que a més són més robustes i menys dependents de la qualitat de les imatges obtingudes en T1, i per tant són les recomanades per analitzar canvis longitudinals en el grau d'atròfia cerebral global. Utilitzant aquestes tècniques de co-registre és possible quantificar el percentatge anualitzat de canvis en el volum cerebral (PBVC [Percentage of Brain Volum Change]) que tal com s'ha anomenat anteriorment és de 0.5 a 1.3% en pacients amb EM. Però aquestes tècniques no estan dissenyades per analitzar canvis volumètrics regionals.

Actualment aquestes tècniques, especialment el BPF i SIENA, s'utilitzen de forma habitual com a mesures secundàries en assajos clínics en fase III, amb l'objectiu d'analitzar el possible efecte benefici de nous fàrmacs en la prevenció del dany tissular irreversible.

Una alternativa a les mesures volumètriques, són les lineals, com l'índex del cos callós (Figura 21), que ha demostrat una bona correlació amb la discapacitat, la fatiga i el deteriorament cognitiu, i que pot ser calculat de forma senzilla a partir d'imatges sagitals ponderades en T1. Però, tot i que aquesta mesura és prometedora com a marcador d'atròfia cerebral, encara falten estudis que validin aquesta mesura en estudis longitudinals.

Les mesures de volum cerebral es podrien considerar com a marcadors de l'efecte de fàrmacs immuno-modulars sobre la discapacitat. De fet en un meta-anàlisi recent de Sormani i Bruzzi s'ha mostrat com l'efecte dels fàrmacs immunomodulars sobre la

discapacitat es poden predir a través de l'efecte que produeixen sobre la progressió de l'atròfia cerebral i sobre el desenvolupament de lesions focals noves.

Però s'ha de considerar dos aspectes que impedeixen en l'actualitat considerar aquestes mesures per a la presa individualitzada de decisions terapèutiques. En primer lloc s'ha de tenir en compte que la pèrdua de volum cerebral és degut a canvis que afecten no tant sols a components tissulars cerebrals (component neuroaxonal), sinó també a components no tissulars (espai intersticial, edema). La contribució relativa de cada un d'aquests components pot dependre de diferents factors, alguns dependents de la pròpia malaltia (estadi, regió afecta), i altres sense relació amb ella. Entre aquests darrers s'ha de considerar factors relacionats amb aspectes constitucionals o hàbits de vida (índex de massa corporal, consum d'alcohol, tabaquisme, deshidratació), factors genètics (expressió d'apolipoproteïna B); i condicions fisiopatològiques concomitants (diabetis, i altres factors de risc cardiovascular). A tots aquests factors s'ha d'afegir la disminució de volum cerebral pròpia de l'envelliment, i que pot accelerar-se quan aquest s'associa a alguns dels factors anomenats anteriorment.

En segon lloc, s'ha de considerar l'efecte de pseudoatròfia induït per alguns fàrmacs immuno-modulars, especialment d'aquells amb acusat efecte antiinflamatori, i que succeeix predominantment en els primers 6-12 mesos després de l'inici dels mateixos.

Així doncs, són necessaris encara més estudis abans de poder considerar que les mesures d'atròfia cerebral, tant transversals com longitudinals puguin ser com un marcador de progressió de la malaltia i de resposta a tractament a utilitzar a la pràctica clínica, i que pugui tenir impacte en el tractament individualitzat dels pacients.

5

CARACTERITZACIÓ DEL SUBSTRAT LESIONAL MITJANÇANT RM

El seguiment de la història natural de l'EM mitjançant RM mostra generalment una dèbil correlació amb l'evolució clínica. L'origen d'aquesta dissociació clínico-radiològica és multifactorial i és un reflex tant de les limitacions pròpies de les escales de mesura clíniques com de les mesures obtingudes mitjançant RM. L'escala de grau d'incapacitat o Expanded Disability Status Scale (EDSS), la més utilitzada en l'EM, té una sèrie de limitacions entre les que cal assenyalar la seva limitada reproductibilitat interindividual, falta de linealitat, i l'excessiva potenciació dels trastorns motors alhora que no té en compte els cognitius. Per altra banda, la medicació del



volum lesional amb RM a través de seqüències ponderades en T2, que per la seva elevada sensibilitat i simplicitat tècnica són les més utilitzades en l'estudi de l'EM, no estableix diferències en funció de la localització de les lesions en àrees més o menys eloqüents, no té en compte els fenòmens de plasticitat cerebral, ni són capaces de diferenciar les lesions sobre la base del seu substrat patològic predominant, donat que inflamació, desmielinització, gliosi i destrucció neuronal es manifesten igualment hiperintenses, traduïnt simplement un augment en la concentració de l'aigua lliure, mentre que aquestes diferències confereixen una diferent repercussió sobre la funció neuronal i, per tant, sobre la discapacitat. La utilització combinada de tècniques de RM que es podrien anomenar clàssiques o convencionals, amb altres més noves que intenten detectar de forma més específica el dany tissular irreversible, permet augmentar l'especificitat de la RM en la caracterització del substrat lesional no tan sols de les plaques d'EM visibles en les seqüències convencionals, sinó també de l'anomenat teixit cerebral d'aparença normal.

6 TÈCNiques

Tècniques clàssiques o convencionals

Tot i la seva limitada especificitat en la determinació del substrat lesional, les seqüències ponderades en T2 són d'utilitat en l'estudi de la història natural de l'EM. Estudis longitudinals han posat de manifest lesions de nova aparició en RM amb una freqüència de cinc a deu vegades superior que els episodis de recurrència clínica, el que indica que l'EM és una malaltia progressiva encara en fases de remissió clínica. Aquesta progressió en el volum lesional es pot quantificar de forma relativament reproduïble utilitzant tècniques de segmentació més o menys automàtiques, sent aquest un paràmetre que es pot utilitzar com marcador intermedi en la valoració de l'eficàcia de nous tractaments. La progressió d'aquest volum lesional oscil·la entre el 5-10% anual tant en les formes remitents-recurrents com en les progressives (Figura 22), on s'ha observat una reducció significativa i mantinguda en el grau d'aquesta progressió per l'efecte de diferents fàrmacs immunomoduladors.

L'estudi de la història natural de l'EM utilitzant seqüències ponderades en T1 després de l'administració de contrast intravenós també demostra que l'activitat i progressió de la malaltia existent encara en fases d'estabilitat clínica, és superior a l'índex de recurrències clíniques. El tractament amb altes dosis d'esteroides intravenosos produeix una quasi immediata resolució o marcada disminució de totes les lesions actives. Aquest efecte és transitori, donat que en exàmens consecutius el

realç de les lesions pot reaparèixer als pocs dies i es poden detectar a més a més noves lesions durant el primer mes. També s'ha observat una significativa disminució en el nombre de lesions amb activitat inflamatòria en pacients en tractament immuno-modulador.

Tècniques no convencionals

En els darrers anys s'està realitzant un gran esforç en el desenvolupament i aplicació de noves tècniques de RM que permetin detectar de forma específica, senzilla i reproduïble aquelles lesions macro o microscòpiques on el substrat patològic millor es correlaciona amb el grau de discapacitat clínica, com són la desmielinització greu i el dany neuroaxonal. Entre aquestes tècniques, s'inclouen el tensor de difusió, la transferència de magnetització, l'espectroscòpia de protó i les seqüències de susceptibilitat magnètica.

Aquestes tècniques no convencionals ofereixen una sèrie d'avantatges respecte les tècniques de RM convencional. En primer lloc, ofereixen informació quantitativa i més específica dels canvis patològics que succeeixen tant en la substància blanca d'aparença normal, com en la substància gris i permeten a més a més realitzar anàlisi globals i regionals del sistema nerviós central. Però, aquestes tècniques presenten una sèrie de desavantatges enfront a les tècniques convencionals: la seva estandardització i optimització és complexa, falten valors normatius de referència, el seu anàlisi és difícil i consumeix temps, i existeix excessiva variabilitat entre diferents observadors i centres. Per tot això, fan que siguin tècniques prometedores, però no han establert la seva capacitat real per diferenciar fenotips de pacients i predir l'evolució de la malaltia o la resposta al tractament.

La imatge per tensor de difusió (DTI) és sensible al moviment microscòpic aleatori o brownià de les molècules d'aigua en els teixits orgànics. En el sistema nerviós central la difusió de les molècules d'aigua depèn essencialment del component microestructural del teixit en el que s'inclouen les membranes cel·lulars i els orgànuls citoplasmàtics. La majoria de processos patològics que afecten el teixit cerebral modifiquen els valors de difusió, o bé incrementant-los com a conseqüència d'un augment de l'aigua lliure (p.e. edema vasogènic) o disminuint-los (p.e. edema citotòxic).

Els valors de difusió també depenen de la direcció en que aquests moviments es mesurin. Com a conseqüència, les imatges de DTI poden oferir informació sobre la mida, morfologia, integritat i geometria de les estructures que conformen els teixits. Això és especialment rellevant en l'estudi de la substància blanca, donat que permet obtenir informació sobre la organització i integritat dels axons mielinitzats (Figura 23). Una mesura de difusió independent de l'orientació dels axons és l'anomenada difusivitat mitjana, mentre que els mapes d'anisotropia fraccionada ofereixen informació sobre la organització i integritat de les fibres axonals, a partir dels quals es



poden obtenir mapes axonals (tractografia) que ofereixen informació sobre l'organització de les connexions corticals i de les seves projeccions en la substància blanca. Els valors d'anisotropia fraccional o difusivitat mitjana permeten analitzar de forma quantitativa la presència de dany microestructural relacionat amb la desmielinització, el dany axonal o la gliosi. També és possible analitzar els diferents components de la difusibilitat mitjana com són la difusivitat radial (perpendicular als tractes axonals) i l'axial (paral·lela als tractes axonals). Estudis recents indiquen que la disminució de la difusivitat axial es relaciona amb el dany axonal agut, mentre que un increment de la radial s'associa amb la desmielinització. Diferents estudis han analitzat la relació entre la discapacitat, tant física com cognitiva, amb la integritat dels tractes de teixit cerebral, sobre tot a nivell regional, mesurada amb DTI, mostrant com els valors d'integritat de teixit nerviós i de regions de substància gris s'associaven de forma important amb el rendiment de tasques. A nivell predictiu, aquesta tècnica ha donat resultats poc conclouents, però pot anticipar-se a la progressió de la discapacitat de la malaltia, i fins i tot a l'atròfia cerebral.

La transferència de magnetització és una tècnica que de forma indirecta permet quantificar el grau de desmielinització i pèrdua axonal del teixit cerebral, a partir de la relació de transferència de magnetització (MTR). En la substància blanca d'aparença normal i la substància gris s'observen una disminució d'aquesta relació en pacients amb EM i s'ha observat que empitjora al llarg del temps i en les fases més greus de la malaltia (Figura 24). Una disminució del MTR apareix en lesions agudes i cròniques i, fins i tot, pot precedir a la seva aparició en seqüències T2. La recuperació dels valors de MTR es relaciona amb el desenvolupament de remielinització, mentre que la persistència o disminució dels mateixos s'han associat amb un pitjor pronòstic a llarg termini.

L'espectroscòpia per ressonància magnètica de protó (1H-ERM) és una tècnica que permet determinar "in vivo" la concentració de diferents metabòlits en regions determinades d'un teixit. En el teixit cerebral normal la 1H-ERM mostra ressonàncies atribuïdes principalment al N-acetil aspartat (NAA), creatina i fosfocreatina (Cr), i a compostos que contenen colina (Cho). Els canvis en la concentració relativa d'aquests metabòlits així com l'aparició d'altres, que en condicions normals no són identificables, són un reflex dels canvis patològics que es produeixen en una zona determinada del parènquima cerebral.

Existeix una gran coincidència, en diferents estudis, en les possibilitats de la 1H-ERM en la detecció del dany neuroaxonal i, per tant, de dany neurològic irreversible en pacients amb EM. Això és possible a través de la variació en la concentració del NAA, que és el segon aminoàcid més abundant en el sistema nerviós central humà, només superat pel glutamat. La importància fonamental que té el NAA en els estudis de 1H-ERM del sistema nerviós central és que pot ser utilitzat com

a marcador de la integritat funcional i estructural de les neurones en diferents processos degeneratius. Disminucions en la concentració de NAA es descriuen clàssicament en les lesions cròniques d'EM reflectint la existència de dany axonal irreversible.

També en les plaques agudes s'observa una disminució, generalment transitòria, de la concentració de NAA, que no es pot explicar exclusivament per l'existència de lesió axonal, sinó probablement per l'efecte dilutori que produeix l'edema, el que fa que s'hagin de valorar amb precaució descensos puntuals d'aquest metabòlit. En les fases inicials de la malaltia la disminució del NAA sol estar limitada a les lesions visibles en T2. Però, s'ha de tenir en compte que els axons travessen aquestes plaques, i la interrupció (transecció axonal) que es produeix en aquells condicionarà l'aparició d'una degeneració axonal tant en sentit anterògrad com retrògrad (degeneració walleriana). A més a més la disminució en el diàmetre axonal produïda per la inflamació i la desmielinització es transmet probablement més enllà dels límits de la lesió. Tot això explicaria la troballa descrita per diferents autors d'una disminució del NAA en regions d'aparença normal que corrobora les troballes histopatològiques que mostren com el dany axonal sobrepassa els límits de les lesions macroscòpiques afectant per tant l'anomenada "substància cerebral aparentment normal" (Figura 25). Així doncs, a mesura que la malaltia progressa i les lesions es fan més extenses, el dany axonal es faria més difús i generalitzat.

La 1H-ERM té les avantatges d'oferir informació quantitativa sobre el grau de dany axonal en àmplies àrees del cervell, de ser sensible davant de canvis temporals i que es correlacioni amb la discapacitat i el deteriorament cognitiu. Però, aquesta tècnica requereix temps d'exploració relativament llargs, personal experimentat i té una reproduïbilitat limitada, essent difícil aplicar-la en estudis longitudinals o multicèntrics.

Finalment, la 1H-ERM s'ha utilitzat com a marcador de l'efecte neuroprotector en diferents assajos clínics, amb resultats que oscil·len entre una millora fins a una manca d'efecte en la concentració de NAA en pacients tractats amb diferents fàrmacs immunomoduladors.

7 RM FUNCIONAL

La RM funcional és una tècnica d'imatge que reflexe els canvis que es produeixen en el llit capil·lar entre la concentració relativa d'oxihemoglobina i desoxihemoglobina induïts per un increment de l'activitat cerebral. La RM funcional es defineix de forma més adequada com RM BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent o nivell d'oxigenació de la sang), fet que



permet diferenciar-la d'altres tècniques funcionals de RM. Quan existeix un increment de l'activitat cerebral es produeix un increment de l'activitat sinàptica local que provoca un augment del flux sanguini local (vasodilatació) i del consum de glucosa. Aquest augment en el flux sanguini no s'acompanya però d'un augment en el consum tissular d'oxigen el que indueix a un augment en la concentració relativa d'oxihemoglobina en relació amb la de deoxihemoglobina. Com a conseqüència d'aquests canvis es produeix una reducció de l'efecte paramagnètic sobre els protons veïns que experimenten una menor pèrdua de magnetització transversal que és detectada en seqüències ponderades en T2 o de forma més sensible amb seqüències T2*, amb el conseqüent augment de la senyal de ressonància en les àrees corticals activades.

La RM BOLD té un indubtable interès en l'estudi de l'EM gràcies a la seva capacitat de detectar fenòmens de plasticitat cerebral que es defineixen com els canvis induïts en l'organització funcional cerebral o per efecte del reclutament de regions intactes del cervell com a compensació del dèficit funcional causat per una lesió.

En pacients amb EM, els estudis de RM BOLD han demostrat l'existència d'aquesta reorganització funcional, fins i tot en fases precoces de la malaltia, i això sembla ser un factor essencial en la recuperació clínica i en el manteniment d'un nivell normal de funció en presència d'una lesió neuroaxonal irreversible.

Així doncs, pacients amb EM i escassa discapacitat mostren en els estudis de RM BOLD un increment de l'activació cortical davant paradigmes motors, sensitius i cognitius, que inclou una major extensió de les àrees corticals que s'activen normalment, així com altres que no ho fan en la població normal (Figura 26). Aquest patró d'activació cerebral ve determinat per l'extensió de la lesió cerebral i pel grau de discapacitat. D'aquesta manera, pacients amb un major grau de lesió tissular però amb una discapacitat lleu mostren extensos canvis en l'organització funcional, mentre que això no succeeix quan la discapacitat es greu, indicant una fallada progressiva en la capacitat adaptativa del còrtex cerebral.

Però, també s'ha suggerit que aquest increment en l'activació cerebral no únicament és a causa de fenòmens de plasticitat cerebral, en els que es descriu durant les fases de recurrència clínica un increment d'activació (reversible) sense relació amb la topografia del brot i que pot explicar-se per un augment en la concentració de glutamat (principal neurotransmissor excitador). Un altre mecanisme explicatiu seria l'increment de l'excitabilitat cortical secundari a una

disminució dels mecanismes inhibitoris que es relacionarien amb l'afecció del cos callós.

Els estudis de RM funcional també s'han utilitzat com a eines per avaluar l'efecte de diferents teràpies farmacològiques o rehabilitadores. Es per això, que en un futur és possible que es pugui utilitzar la RM BOLD com un marcador substitutiu en l'avaluació de l'eficàcia de teràpies que modulen o promouen els fenòmens de neuroplasticitat.

8

CONCLUSIONS

La RM és una tècnica molt sensible en la identificació de lesions desmielinitzants en el sistema nerviós central i en la detecció de les seves variacions al llarg del temps. Aquesta elevada sensibilitat ha d'anar acompanyada d'una elevada especificitat, el que s'aconsegueix amb el correcte coneixement de les característiques de senyal, morfològiques, topogràfiques i evolutives de les lesions desmielinitzants que s'observen en l'EM.

La RM és una tècnica que en la fase inicial de la malaltia ofereix a més a més informació pronòstica amb relació al desenvolupament posterior de noves recurrències clíniques i al grau de discapacitat futura que presentarà el pacient.

La utilització de diferents tècniques de RM permet fer una aproximació relativament precisa del substrat patològic de les lesions que afecten al sistema nerviós central i analitzar de forma més adequada el component neurodegeneratiu de la malaltia. Això permet optimitzar l'avaluació dels canvis patològics que es produeixen en la malaltia, sigui en la seva pròpia història natural, o quan aquesta s'intenta modificar a través de diferents tractaments immunomoduladors.

La correcta aplicació de la RM en l'estudi de l'EM requereix, però, una certa estandardització de les tècniques i seqüències a aplicar en les diferents situacions i formes clíniques de la malaltia, així com dels sistemes de quantificació dels paràmetres que s'obtenen amb la RM, el que permetria utilitzar aquesta tècnica com un autèntic marcador biològic del grau d'afecció i progressió de la malaltia.

FIGURES

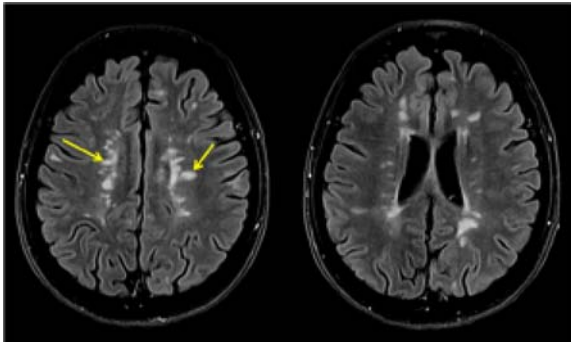


Figura 1. Seqüència transversal ponderada en T2-FLAIR en un pacient amb EM clínicament definida. S'observen lesions característiques en situació periventricular, algunes de morfologia ovoide (fletxes), amb el seu eix major perpendicular a las parets ventriculars.

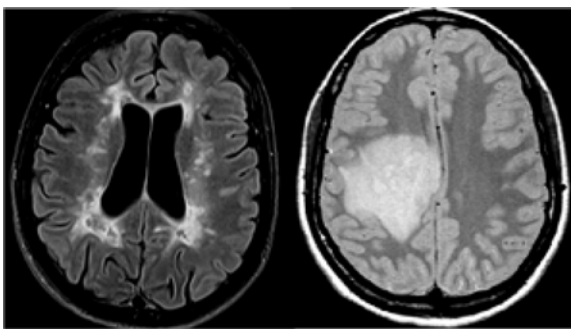


Figura 2. Seqüència transversal ponderada en T2-FLAIR (esquerra) i densitat protònica (dreta) en dos pacients amb EM clínicament definida. En la imatge de l'esquerra s'observen lesions desmielinitzants que afecten de forma confluent la substància blanca periventricular. En la imatge de la dreta es mostra una lesió desmielinitzant hemisfèrica pseudotumoral.

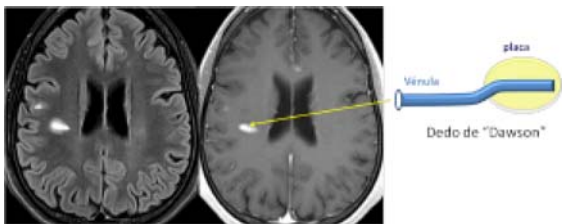


Figura 3. Seqüència transversal ponderada en T2-FLAIR (esquerra) i T1 amb gadolíni (dreta) en pacient amb EM. S'observa una lesió desmielinitzant ovoide situada en la substància blanca subcortical de l'hemisferi cerebral dret amb activitat inflamatòria (realç amb el gadolíni). És el reflex radiològic dels dits de "Dawson".

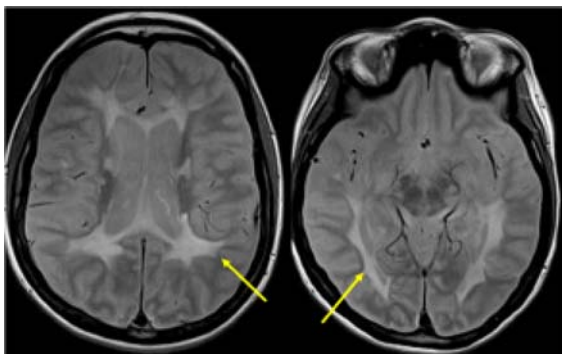


Figura 4. Seqüència transversal ponderada en densitat protònica en pacient amb EM. S'observa la confluència lesional en la substància blanca periventricular dels hemisferis cerebrals que conformen el típic marge extern en serra (fletxes).

FIGURES

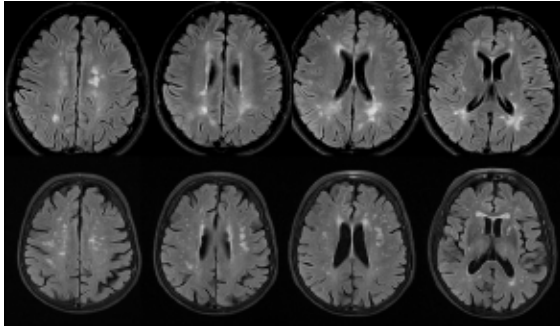


Figura 5. Seqüències ponderades en T2-FLAIR obtingudes en un pacient amb EM (fila superior) i en un pacient amb migranya (fila inferior). S'observen les diferències en la distribució lesional entre ambdós pacients: afecció predominant de la substància blanca periventricular posterior en el pacient amb EM, i de la substància blanca subcortical anterior en el migranyós.

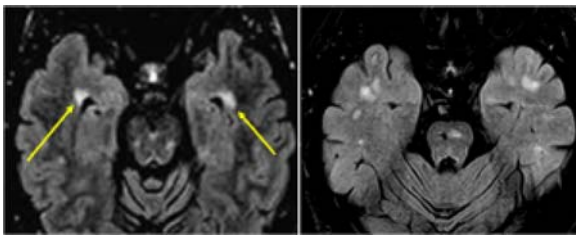


Figura 6. Seqüències ponderades en T2-FLAIR obtingudes en un pacient amb EM (esquerra) i en un pacient amb malaltia de CADASIL (dreta), que mostren lesions en la substància blanca del pol anterior dels lòbuls temporals. S'observa com les lesions tenen una localització periventricular en l'EM (fletxes) i subcortical en el pacient amb CADASIL.

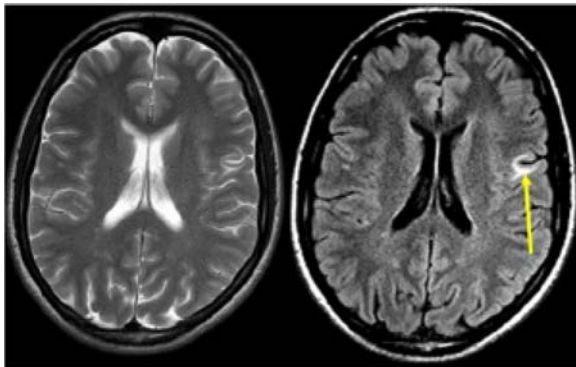


Figura 7. Seqüència transversal ponderada en T2 (esquerra) i T2-FLAIR (dreta) en un pacient amb esclerosi múltiple. S'observa una lesió en situació juxtacortical en el lòbul frontal esquerra (fletxa), afectant les fibres en «U», que s'identifica de forma més evident amb la seqüència T2-FLAIR que amb la seqüència T2 convencional.

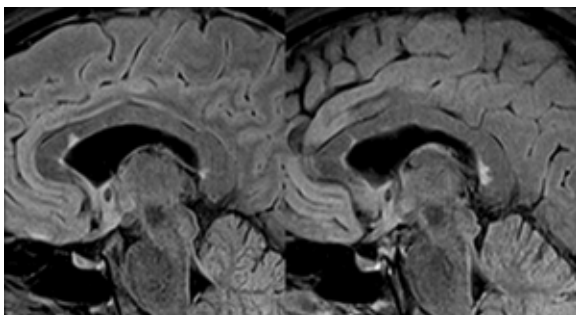


Figura 8. Seqüència ponderada en T2-FLAIR obtinguda en el pla sagital. S'observa la típica localització de les lesions desmielinitzants en el marge inferior del cos callós.

FIGURES

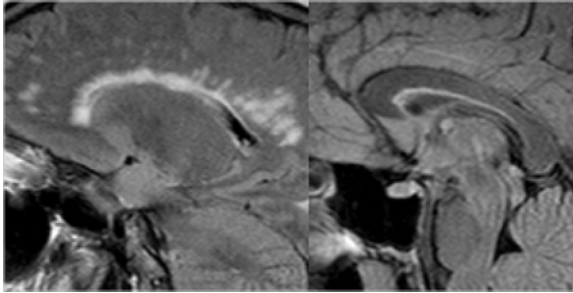


Figura 9. Seqüència ponderada en T2-FLAIR obtinguda en el pla sagital. Pacient amb malaltia cerebrovascular de petit vas. Malgrat l'extensa afectió de la substància blanca periventricular, el cos callós està preservat.

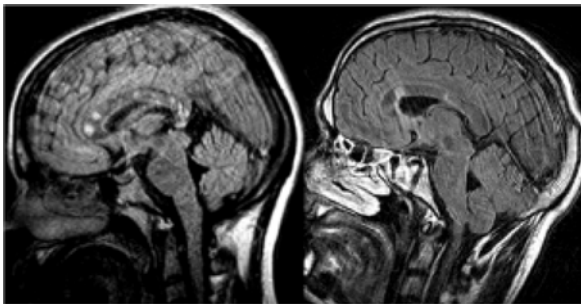


Figura 10. Seqüències ponderades en T2-FLAIR obtingudes en el pla sagital en pacient amb síndrome de Susac (esquerra) i en pacient amb malaltia de CADASIL (dreta). S'observa com les lesions afecten la regió central del cos callós en la síndrome de Susac (fletxes) i el seu guix complet en la malaltia de CADASIL (fletxes).

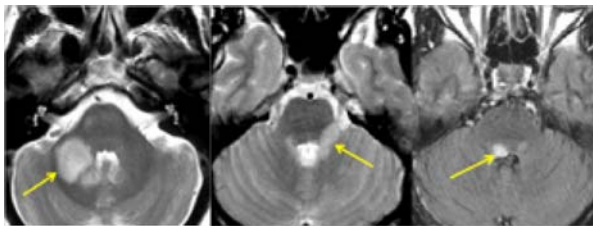


Figura 11. Lesions infratentorials. Imatges ponderades en T2 obtingudes en el pla transversal en tres pacients amb EM durant la fase inicial de la malaltia. Les lesions infratentorials tenen una clara preferència per situar-se en els peduncles cerebel·losos mitjans (fletxa en imatge esquerra), a la perifèria de la protuberància incloent el trajecte intraparenquimatós del nervi trigemin (fletxa en imatge centre) i en el terra del IV ventricle (fletxa en imatge dreta).

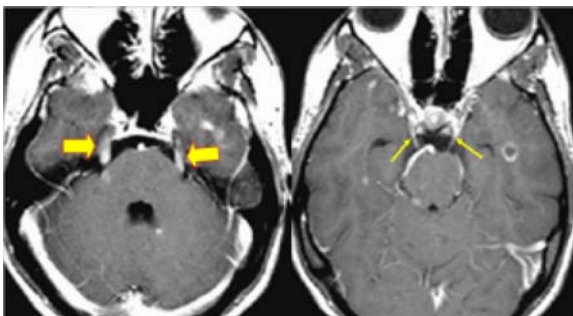


Figura 12. Seqüència transversal ponderada en T1 obtinguda en el pla transversal i després l'administració de gadolini en pacient amb EM. S'observa l'engruiximent i realç del trajecte cisternal d'ambdós nervis trigemins (fletxes gruixudes en imatge esquerra) i d'ambdós nervis oculomotors (fletxes en imatge dreta).

FIGURES

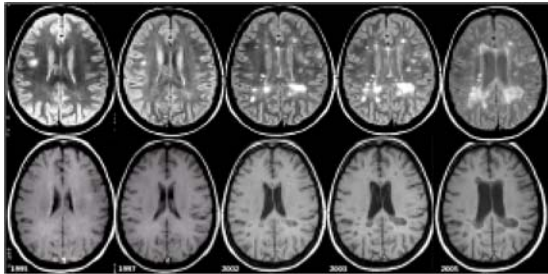


Figura 13. Seqüències ponderades en densitat protònica (fila superior) i en T1 (fila inferior). Estudi seriati durant 10 anys en pacient amb EM que mostra en la fase primerenca de la malaltia una baixa càrrega lesional en seqüències T2 sense traducció en seqüències T1, mentre que a mesura que la malaltia avança es constaten múltiples lesions de nova aparició que augmenten de forma significativa la càrrega lesional. Moltes de les lesions es mostren hipointenses en les seqüències ponderades en T1 indicant dany axonal i destrucció tissular que es reflecteix també per la progressió en el grau d'atròfia cerebral (augment de la mida ventricular).

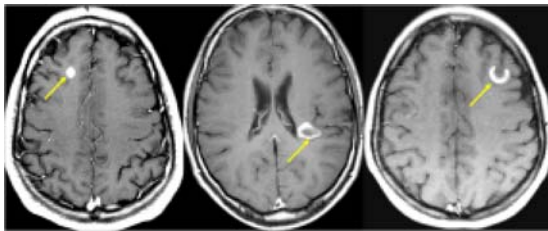


Figura 14. Seqüències ponderades en T1 després l'administració de contrast en tres pacients que mostren lesions amb activitat inflamatòria. S'observen els diferents tipus de realç amb el gadolini: nodular (esquerra), en anell (centre), i en anell incomplet (dreta). S'observa com el marge obert d'aquesta última lesió es dirigeix cap a la substància gris cortical.



Figura 15. RM cervical (seqüències ponderades en T2 obtingudes en el pla sagital) en dos pacients amb EM. En la imatge de l'esquerra s'observa una lesió desmielinitzant única (fletxa), mentre que en la de l'esquerra s'identifiquen múltiples lesions desmielinitzants amb una extensió craneocaudal que no supera els dos cossos vertebrals i sense característiques expansives (fletxes).

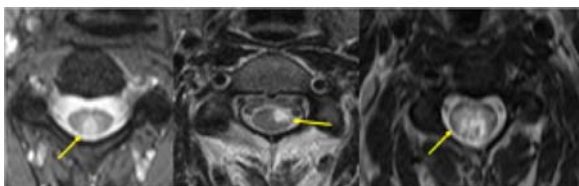


Figura 16. RM cervical (seqüències ponderades en T2 obtingudes en el pla transversal) en dos pacients amb EM (imatges esquerra i centre) i en un pacient amb neuromielitis òptica (imatge dreta). En l'EM les lesions ocupen menys del 50% de l'àrea transversal medul·lar i tenen una localització perifèrica (fletxes), mentre que en la neuromielitis òptica les lesions són centrals, longitudinalment extenses i ocupen més del 50% de l'àrea transversal (fletxa).



Figura 17. Placa desmielinitzant aguda medul·lar pseudotumoral. Estudi de RM en pla sagital amb seqüències ponderades en T2 (esquerra) i T1 amb gadolini (dreta) en un pacient diagnosticat d'EM. L'examen mostra una placa desmielinitzant amb activitat inflamatòria que té característiques lleument expansives. Aquestes lesions poden confondre's amb lesions tumorals.

FIGURES

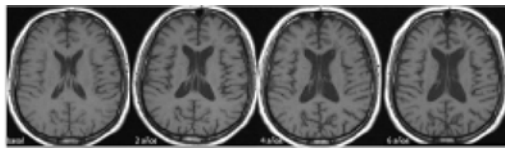


Figura 18. Seqüències ponderades en T1. Estudi seriati durant 6 anys en pacient amb EM que mostren progressió en el grau d'atròfia cerebral (augment de la mida ventricular i dels forats corticals).

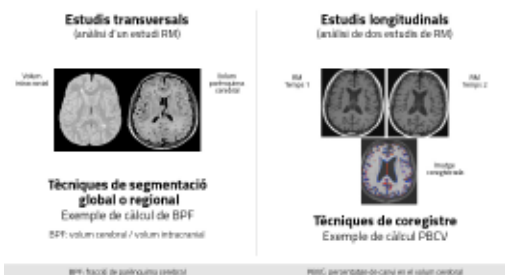


Figura 19. Mètodes automàtics per a calcular el volum cerebral.

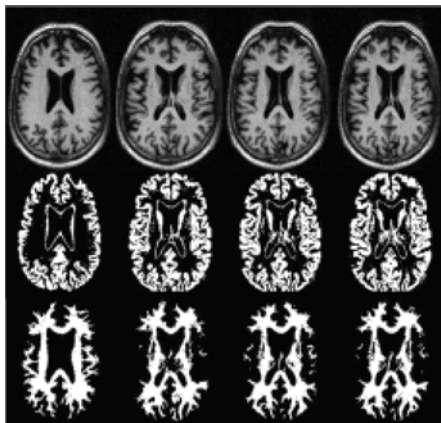


Figura 20. Exemple de segmentació regional cerebral a partir d'una seqüència tridimensional ponderada en T1 (fila superior). S'observa la segmentació selectiva de la substància gris (fila central) i de la substància blanca (fila inferior).

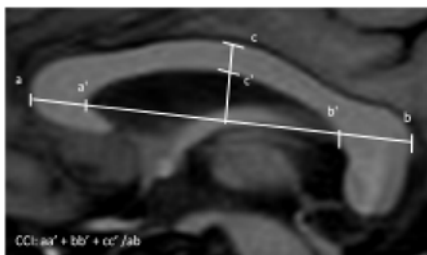


Figura 21. Obtenció de l'índex del cos callós (CCI) a partir d'una imatge sagital mitja ponderada en T1. Modificat de Figueira et al. Arq Neuropsiquiatr 2007.

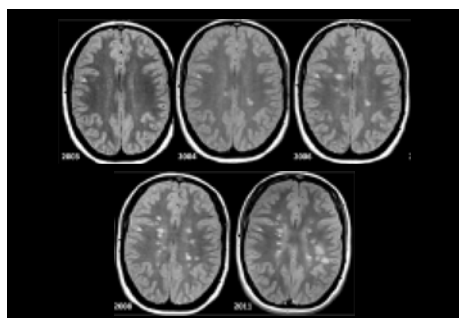


Figura 22. Seqüències ponderades en densitat protònica. Estudi seriati durant 8 anys en pacient amb EM que mostra la progressió en el número i volum de les lesions desmielinitzants que afecten la substància blanca dels hemisferis cerebrals.

FIGURES

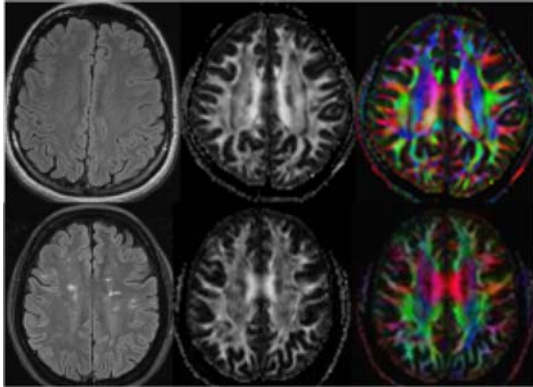


Figura 23. Seqüències ponderades en T2-FLAIR i mapes de difusió anisotròpica (blanc i negre i color) obtingudes en un individu sa (fila superior) i en un pacient amb esclerosi múltiple (fila inferior). S'observa la desestructuració de la substància blanca en el pacient amb esclerosi múltiple en relació a l'individu sa, especialment identificable en el mapa de color.

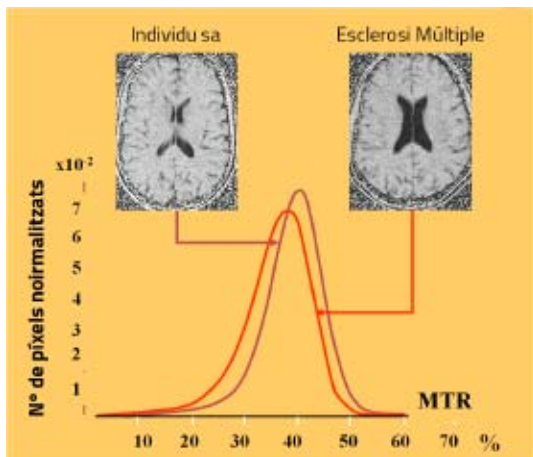


Figura 24. Estudi de RM mitjançant transferència de magnetització (MTR) en un individu sa i un pacient amb EM.

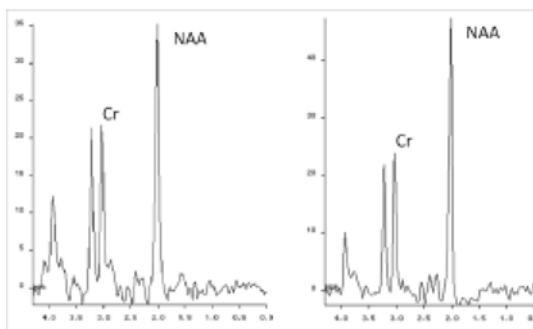


Figura 25. Espectroscòpia localitzada de protó sobre substància blanca d'aparença normal. L'estudi d'espectroscopia obtingut sobre una zona de substància blanca d'aparença normal en un pacient amb una forma progressiva d'esclerosi múltiple mostra una disminució en la concentració de N-acetil aspartat NAA (esquerra). Es compara amb un espectre obtingut en un individu sa (dreta). Per analitzar visualment aquestes diferències és útil comparar l'alçada de la senyal del NAA amb la de la creatina (Cr), que té un valor relativament constant.

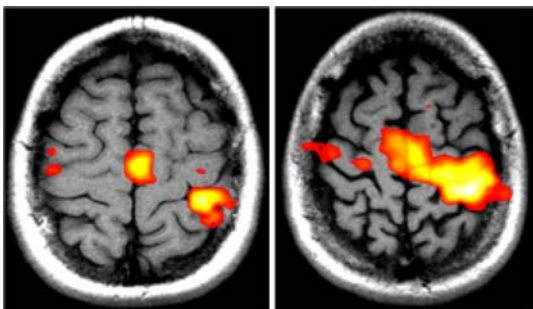


Figura 26. Estudi RM funcional (activació motora dreta). Estudis de RM funcional (activació motora dreta) obtinguts en un individu sa (esquerra) i en un pacient amb una forma progressiva d'esclerosi múltiple (dreta). L'activació cortical (color) es representa sobre una imatge anatòmica ponderada en T1. En el pacient amb esclerosi múltiple l'activació cortical inclou àrees més extenses que les que s'activen en un individu sa. Això reflecteix l'aparició de mecanismes de compensació (plasticitat cerebral) que intenten minimitzar les repercussions funcionals de la malaltia.



BIBLIOGRAFIA

1. Anderson VM, Fox NC, Miller DH. *Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis.* J Magn Reson Imaging. 2006;23:605-18
2. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. *Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics.* NeuroRx. 2005; 2:277-303.
3. Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, Pelletier D, Dousset V, Barkhof F et al. *MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects.* Lancet Neurol. 2008; 7:615-625.
4. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. *Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials.* Nat Rev Neurol. 2009;5:256-66
5. Bermel RA, Bakshi R. *The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis.* Lancet Neurol. 2006; 5:158-70.
6. Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. *Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis.* Brain. 2002; 125:327-37.
7. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De Stefano N, Fazekas F, et al. *MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation".* Lancet Neurol. 2006; 5:841-852.
8. Charil A, Dagher A, Lerch JP, Zijdenbos AP, Worsley KJ, Evans AC. *Focal cortical atrophy in multiple sclerosis: relation to lesion load and disability.* Neuroimage. 2007; 34:509-17.
9. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttmann CR. *MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals.* Neurology. 2003; 60:640-6
10. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, Mattle HP, O'Riordan J, Oreja-Guevara C, et al. *Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis.* CNS Drugs. 2014; 28:147-56.
11. 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;74:1868-76.
12. Figueira FF, Santos VS, Figueira GM, Silva AC. *Corpus callosum index: a practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis.* Arq Neuropsiquiatr. 2007; 65:931-5.
13. Filippi M, Dousset V, McFarland HF, Miller DH, Grossman RI. *Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: consensus report of the white matter study group.* J Magn Reson Imaging 2002; 15:499-504
14. Filippi M, Preziosa P, Copetti M, Riccitelli G, Horsfield MA, Martinelli V, et al. *Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS.* Neurology. 2013; 81:1759-67.
15. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, Miller Det al. *Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS* Neurology. 2002; 59:1412-20.
16. Gass A, Filippi M, Rodegher ME, Schwartz A, Comi G, Hennerici MG. *Characteristics of chronic MS lesions in the cerebrum, brainstem, spinal cord, and optic nerve on T1-weighted MRI.* Neurology 1998; 50:548-50.
17. Gawne-Cain ML, O'Riordan JI, Thompson AJ, Moseley IF, Miller DH. *Multiple sclerosis lesion detection in the brain: a comparison of fast fluid-attenuated inversion recovery and conventional T2-weighted dual spin echo.* Neurology 1997; 49:364-70
18. Ge Y. *Multiple sclerosis: the role of MR imaging.* AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27:1165-76
19. Gean-Marton AD, Vezina LG, Marton KI, Stimac GK, Peyster RG, Taveras JM, et al. *Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis.* Radiology 1991; 180:215-21.
20. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. *Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging.* Radiology 2005; 236:254-60
21. Giacomini PS, Arnold DL. *Non-conventional MRI techniques for measuring neuroprotection, repair and plasticity in multiple sclerosis.* Curr Opin Neurol 2008; 21:272-7
22. Giorgio A, Battaglini M, Smith SM, De Stefano N. *Brain atrophy assessment in multiple sclerosis: importance and limitations* Neuroimaging Clin N Am. 2008 ;18:675-86
23. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, Cutter G, Kremenchutzky M, Oger J, et al. *Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b trial.* Neurology. 2012;78:1315-22.
24. Hoogervorst EL, Polman CH, Barkhof F. *Cerebral volume changes in multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone.* Mult Scler. 2002; 8:415-9.
25. Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, White RT, Salberg LM. *The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis.* Am J Neuroradiol 1989; 10:303-5.
26. Horsfield MA. *Magnetization transfer imaging in multiple sclerosis.* J Neuroimaging 2005;15 (4 Suppl):58S-67S
27. Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr KM, Nyland H, Lode K, Bergsland N, et al. *Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014; 85:1109-15.
28. Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ, Kendall BE, Moseley IF, MacManus DG, et al. *Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis.* Neurology 1993; 43:2632-37.
29. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, Miller D, Polman C, Fazekas F, Barkhof F. *Spinal-cord MRI in multiple sclerosis.* Lancet Neurol. 2003;2 :555-62
30. Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, Tenner M, Leslie D, Visintainer P. *Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination.* Neurology. 2000; 54:1427-33.
31. Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Kolson DL, Mannon LJ, et al. *Isolated U-fiber involvement in MS: preliminary observations.* Neurology 1998; 50:1301-6.
32. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. *The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis.* Brain 1998; 121:3-24.



33. Miller DH. *Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: lessons from multiple sclerosis*. NeuroRx. 2004; 1:284-94.
34. Pantano P, Mainero C, Caramia F. *Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies*. J Neuroimaging. 2006; 16:104-14.
35. Pérez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Arrambide G, Nos C, Perkal H, et al. *Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes*. Mult Scler. 2013; 19:1878-86.
36. 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; 84:1082-91.
37. Popescu V, Ran NC, Barkhof F, Chard DT, Wheeler-Kingshott CA, Vrenken H. *Accurate GM atrophy quantification in MS using lesion-filling with co-registered 2D lesion masks*. Neuroimage Clin. 2014; 4:366-73.
38. Rashid W, Miller DH. *Recent advances in neuroimaging of multiple sclerosis*. Semin Neurol. 2008; 28:46-55.
39. Rocca MA, Absinta M, Filippi M. *The role of advanced magnetic resonance imaging techniques in primary progressive MS*. J Neurol. 2012;259:611-21
40. Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H, Polman CH, Borgwardt S, Radue EW, et al. *Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability*. Mult Scler. 2011;17:1098-106.
41. Rovaris M, Gass A, Bammer R, Hickman SJ, Ciccarelli O, Miller DH, Filippi M. *Diffusion MRI in multiple sclerosis*. Neurology. 2005;65:1526-32
42. Rovira A, León A. *MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview*. Eur J Radiol. 2008; 67:409-414.
43. Rovira A, Alonso J. *MR spectroscopy in multiple sclerosis and related disorders*. Neuroimaging Clin N Am. 2013; 23:459-74
44. Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Förchler A, Berthele A, et al. *An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis*. Neuroimage. 2012;59:3774-83
45. Simon JH. *Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know*. Mult Scler. 2006; 12:679-87.
46. Sormani MP, Bruzzi P. *MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials*. Lancet Neurol. 2013; 12:669-76.
47. Van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, van Waesberghe JH, Ravid R, Valk J, et al. *Histopathologic correlates of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis*. Neurology 1998; 50:1282-8.
48. Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Pérez-Miralles F, Tur C, Tintoré M, Horga A, et al. *Early brain pseudoatrophy while on natalizumab therapy is due to white matter volume changes*. Mult Scler. 2013; 19:1175-81.
49. Vrenken H, Jenkinson M, Horsfield MA, Battaglini M, van Schijndel RA, Rostrup E, et al; MAGNIMS Study Group. *Recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal studies of multiple sclerosis*. J Neurol. 2013; 260:2458-71.
50. Yaldizli Ö, Penner IK, Frontzek K, Naegelin Y, Amann M, Papadopoulou A, et al. *The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients*. Mult Scler. 2014; 20:356-64
51. Yaldizli O, Atefy R, Gass A, Sturm D, Glassl S, Tettenborn B, Putzki N. *Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients*. J Neurol. 2010; 257:1256-64.
52. Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, Minagar A, Stuve O, Lassmann H, et al. *Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis*. Neurology. 2008;71:136-44.
53. Zivadinov R, Stosic M, Cox JL, Ramasamy DP, Dwyer MG. *The place of conventional MRI and newly emerging MRI techniques in monitoring different aspects of treatment outcome*. J Neurol. 2008; 255 Suppl 1:61-74.



4.

Actualització en LCR

Autors

Dr. René Robles

Hospital Dr. Josep Trueta, Girona

1

MÈTODES DIAGNÒSTICS

Estudi del líquid cefaloraquidi (LCR)

Tot i que la RM convencional ens proporciona informació crucial relacionada amb l'activitat i progressió de l'EM, no deixa de ser un mètode "estàtic" que recull informació en un moment determinat de la malaltia, motiu pel que l'estudi del LCR ens pot proporcionar informació molecular més "dinàmica" i directe del que passa al sistema nerviós central (SNC) a causa de l'íntim contacte que té amb aquest. Comparada amb la biòpsia, la punció lumbar (PL), realitzada amb una bona metodologia, és relativament incruenta i segura. Fa uns anys es va redactar un protocol consensuat per a la recollida i emmagatzematge estandarditzats del LCR amb l'objectiu de garantir la seva homogeneïtat i integritat per a futures anàlisi¹. Recentment, el mateix grup ha publicat un treball similar per a la recollida de LCR en grups controls².

2

TESTS BÀSICS PER A L'ESTUDI DEL LCR EN L'EM

Recompte cel·lular

El recompte cel·lular sol ser normal o presentar una discreta pleucitosi limfo-monocitària. Recomptes superiors a 50 cèl·lules per litre han de fer dubtar del diagnòstic d'EM i plantejar la possibilitat de trobar-nos davant d'una altra malaltia.

Avaluació de la integritat de la Barrera Hemato-Encefàlica (BHE)

El mètode més efectiu per a valorar la integritat de la BHE és la determinació del quocient entre l'Albúmina en LCR i l'Albúmina del sèrum, ja que aquesta no es sintetitza en el SNC. Aquesta relació es modifica amb l'edat del pacient.



Serologies per al diagnòstic diferencial

Les serologies s'han de realitzar si la simptomatologia del pacient pot suggerir la presència d'alguna malaltia infecciosa del SNC. Les més freqüentment realitzades són les serologies de *Mycoplasma spp.*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, etc.

Valoració quantitativa de l'increment de síntesi d'IgG

Més d'un 90% dels pacients amb EM tenen un increment de la síntesi intratecal d'IgG. La seva determinació és menys específica que la detecció de bandes oligoclonals. L'índex més utilitzat és el quocient entre la IgG en LCR i la IgG en sèrum. Un valor superior a 0,7 indica síntesi intratecal augmentada. La síntesi es redueix després del tractament amb corticoides i no existeix una correlació entre el grau de síntesi i la gravetat del pacient.

Índex de Link i Tibbling:

$$\frac{\text{IgG LCR} / \text{IgG sèrum}}{\text{IgG LCR} / \text{IgG sèrum}} \quad (\text{Normal}=0,46-0,6)$$

Demostració de Bandes Oligoclonals (BOC)

La detecció de BOC d'IgG (BOCG) en LCR és el mètode més sensible (95%) dels tests de laboratori que s'utilitzen en aquesta malaltia. La tècnica més adequada i recomanada per a la seva demostració, utilitza sols de 5 a 10 microlitres de LCR i consisteix en l'enfocament isoelèctric amb una barreja de pèptids sintètics (ampholines) en un gel sotmès a un gradient de pH aconseguit elèctricament. La presència de 2 o més bandes d'IgG en el LCR, no presents al sèrum, indica que la síntesi d'aquestes immunoglobulines s'ha produït en el SNC per un nombre limitat de clons de cèl·lules plasmàtiques com a resposta a antígens lipídics associats a la mielina^{3,4}. Altres malalties inflamatòries sistèmiques que afecten al SNC, amb freqüència mostren un patró de BOCG anomenat "en mirall" ja que tenen el mateix nombre de bandes en sèrum i LCR confirmant que en realitat es tracta del pas d'IgG des del primer cap al segon.

D'altra banda, l'absència de BOCG té un alt valor predictiu negatiu (aproximadament del 88%) per al desenvolupament d'EM⁵. Altres característiques d'aquestes bandes són que el seu patró de distribució es manté constant en el mateix individu al llarg de la seva malaltia, tot i que varia d'uns malalts als altres, i que no està influït pel tractament amb corticoides (a diferència de l'índex d'IgG). No obstant, recentment dos estudis han demostrat que en pacients tractats amb natalizumab (un dels immunomoduladors utilitzats en l'EM) hi ha reducció de la presència de BOCG en el seu LCR suggerint que el natalizumab interfereix en la producció intratecal d'IgG^{6,7}.

Un dels inconvenients de les BOCG és que no són específiques de l'EM, ja que també es poden trobar en altres malalties neurològiques de patogènia immunològica: malalties desmielinitzants del sistema nerviós perifèric; infeccions agudes o cròniques del SNC com la neuroborreliosi; malaltia de motoneurona; malalties inflamatòries sistèmiques com la sarcoidosi, malaltia de Sjögren, lupus eritematós sistèmic, malaltia de Behçet, síndrome antifosfolípídica; síndromes paraneoplàstiques; limfomes i altres neoplàsies del SNC; malalties neurodegeneratives. En aquests casos, però, altres dades del LCR, dades clíniques i dades radiològiques poden ajudar a diferenciar aquestes altres malalties de l'EM^{3,8}.

Es considera que la presència de BOCG és un factor de risc independent per al desenvolupament d'EM. Així, la presència de BOCG en LCR duplica el risc de tenir un segon atac independentment de la RM i la seva presència és clínicament rellevant sobretot en pacients amb RM normal o que no compleixen criteris de Barkhof per a disseminació en espai⁹.

Tot i que en els criteris diagnòstics de l'EM que actualment s'utilitzen, criteris de McDonald 2010 revisats¹⁰, només està inclosa la determinació de les BOCG per fer el diagnòstic de la forma primària progressiva d'EM, aquestes són útils en el diagnòstic diferencial de la malaltia i per aquells casos dubtosos on es necessiti confirmar un "context autoimmunitari primari del SNC".

Ens els darrers anys, s'està demostrant cada vegada amb més dades científiques que en l'EM també hi ha síntesi intratecal d'IgM i per tant de BOC específiques per aquesta immunoglobulina (BOCM). Es poden detectar BOCM fins en el 40% del LCR de pacients amb EM utilitzant una tècnica molt similar a la utilitzada per a la determinació de BOCG^{11,12}. Aquestes BOCM també són inespecífiques i es poden detectar en altres malalties de patogènia inflamatòria¹³.

La importància d'aquestes bandes radica en el valor pronòstic que proporcionen a la malaltia. Així, la seva presència s'ha associat a indicadors de mal pronòstic com la conversió precoç de la síndrome clínicament aïllada a EM, una major discapacitat a mitjà termini, una major càrrega lesional en la RM i una mala resposta al tractament immunomodulador de primera línia com interferó beta i acetat de glatiràmer^{14,15}. Recentment, s'ha identificat el seu paper com biomarcador de resposta i seguretat en pacients tractats amb natalizumab, ja que aquells amb BOCM positives no només responen millor a aquest tractament sinó que tenen un risc significativament menor de desenvolupar leucoencefalopatia multifocal progressiva, una infecció oportunista greu del SNC produïda per la reactivació del virus JC. D'aquesta manera es podria identificar un subgrup de pacients que es beneficiarien de forma més segura d'aquest immunomodulador¹⁶.



BIBLIOGRAFIA

1. Teunissen, C. E. et al. *A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking*. *Neurology* 73, 1914–1922 (2009).
2. Teunissen, C. et al. *Consensus definitions and application guidelines for control groups in cerebrospinal fluid biomarker studies in multiple sclerosis*. *Mult. Scler. J.* 19, 1802–1809 (2013).
3. Compston, A. et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. (2006). at <https://www.elsevier.com/books/mcalpines-multiple-sclerosis/compston/978-0-443-07271-0>
4. Álvarez-Cermeño, J. C. & Villar, L. M. *Multiple sclerosis: Oligoclonal bands—a useful tool to avoid MS misdiagnosis*. *Nat. Publ. Gr.* 9, 303–304 (2013).
5. Tintoré, M. et al. *Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS*. *Mult. Scler.* 7, 359–363 (2001).
6. Von Glehn, F. et al. *Disappearance of cerebrospinal fluid oligoclonal bands after natalizumab treatment of multiple sclerosis patients*. *Mult. Scler. J.* 18, 1038–1041 (2012).
7. Harrer, a. et al. *Cerebrospinal fluid parameters of B cell-related activity in patients with active disease during natalizumab therapy*. *Mult. Scler. J.* (2012). doi:10.1177/1352458512463483
8. Petzold, A. *Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis*. *J. Neuroimmunol.* 262, 1–10 (2013).
9. Tintore, M. et al. *Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis?* *Neurology* 70, 1079–1083 (2007).
10. Polman, C. H. et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria*. *Ann. Neurol.* 69, 292–302 (2011).
11. Villar, L. M. et al. *A sensitive and reproducible method for the detection of oligoclonal IgM bands*. *J. Immunol. Methods* 258, 151–155 (2001).
12. Villar, L. M. et al. *CSF oligoclonal band patterns reveal disease heterogeneity in multiple sclerosis*. *J. Neuroimmunol.* 211, 101–104 (2009).
13. Villar, L. M. et al. *Intrathecal IgM synthesis in neurologic diseases: relationship with disability in MS*. *Neurology* 58, 824–6 (2002).
14. Villar, L. M. *Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS*. *J. Clin. Invest.* 115, 187–194 (2005).
15. Fernández, O. et al. *[Biomarkers in multiple sclerosis]*. *Rev. Neurol.* 56, 375–390 (2013).
16. Villar, L. M. et al. *Lipid-Specific Immunoglobulin M Bands in Cerebrospinal Fluid Are Associated with a Reduced Risk of Developing Progressive Multifocal Leukoencephalopathy during Treatment with Natalizumab*. 1–11 (2015). doi:10.1002/ana.24345



5.

Tractament del Brot d'EM

Autors

Dr. José Vicente Hervás García, Dra. Cristina Ramo Tello

Unitat de Esclerosi Múltiple

Servei de Neurologia

*Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Badalona*

1

INTRODUCCIÓ

El brot és la manifestació clínica distintiva de l'Esclerosi Múltiple (EM) remitent recurrent. Els pacients amb EM secundària o primària progressiva també poden patir brots, però amb molta menys freqüència, i són excepcionals sobretot en aquesta darrera forma de la malaltia.

El brot (recaiguda, recidiva, recurrència o exacerbació) és un concepte clínic. Es considera brot a aquells símptomes que refereix el pacient, o que poden ser observats objectivament, típics d'una lesió inflamatòria aguda en el sistema nerviós central, actuals o històrics, amb una durada com a mínim de 24 hores, en absència de febre o infecció¹.

Per acceptar l'existència de 2 brots, aquests han d'estar separats per un període com a mínim d'1 mes des del començament dels símptomes del primer fins el començament dels símptomes del segon.

Els símptomes paroxístmics de curta durada (de 10 sg a 2 min), d'alta freqüència (de 5 a 40 episodis/dia) que es repeteixen durant més de 24h (ex. neuràlgia del trigemin) poden ser considerats brots.

Els brots afecten de forma característica al nervi òptic, a la medul·la espinal, al tronc de l'encèfal o al cerebel. Ocasionalment es veuen afectades diverses localitzacions en el mateix moment (brot politòpic).

L'evolució clínica natural del brot té una seqüència característica. S'inicia de forma aguda o subaguda amb empitjorament progressiu inicial fins un llindar de discapacitat. Els símptomes duren en la seva màxima intensitat entre 1 i 2 setmanes i solen remetre sense necessitat que es doni cap tractament al llarg d'unes altres 2 o 4 setmanes més.

La resolució incompleta dels símptomes es causa d'acumulació de discapacitat i s'ha comunicat que el grau de recuperació del primer brot, el temps fins el segon brot i el número de brots en els primers 5 anys, són forts predictors del moment en que apareixerà la discapacitat irreversible².



La **intensitat** del brot es mesura segons el grau de discapacitat en que s'afecta al pacient a l'escala EDSS³ referència en superscript:

- Lleu: augment del EDSS < 1 punt.
- Moderat: augment del EDSS entre 1-2.5 punts.
- Greu: augment de ≥ 3 punts

2

BROT I RESSONÀNCIA MAGNÈTICA (RM)

L'activitat de la malaltia valorada per RM és de 5 a 10 vegades superior a l'activitat clínica mesurada per l'aparició de brots. En les àrees on hi ha lesions actives es produeix un augment de contrast en seqüències T1 degut al pas del gadolini a través de la barrera hematoencefàlica on la permeabilitat està augmentada. També s'ha observat que més del 90% de les lesions que augmenten no poden ser identificades per signes o símptomes i que el pacient pot tenir més d'una àrea inflamada en el moment de brot tot i que clínicament es percebi com monosimptomàtica. No s'ha donat una explicació exacta per aquesta incongruència. Pot ser a causa de factors com afectació d'àrees no eloqüents del cervell, neuroplasticitat que aconseguix emmascarar el dany lesional, presència de lesions medul·lars que no s'han tingut en compte, lesions que no afecten funcionalment donat que hi ha mecanismes de seguretat que permeten seguir produint la transmissió, o afectació funcional real que no es percebuda pel metge com pot ser el deteriorament cognitiu subtil o la fatiga.

Alguns estudis suggereixen que les lesions que augmenten amb el contrast podrien predir un brot immediat, però altres ho descarten. Sense tractament el realç acostuma a durar unes 4 setmanes⁴. En general, els pacients amb una alta activitat RM mesurada per lesions que realcen amb contrast, tenen més brots concurrents o posteriors⁵.

3

TRACTAMENT DEL BROT

Els objectius del tractament del brot són tres: 1) Reduir la gravetat del brot 2) Accelerar la recuperació y 3) Reduir la discapacitat residual després del brot.

Abans d'iniciar el tractament del brot hem de tenir en compte dues consideracions: que el diagnòstic del brot sigui precís i que el brot sigui d'intensitat moderada o greu donat que els brots lleus no requereixen tractament.

Corticoides

El tractament del brot és la corticoteràpia a dosis elevades (bolus), essent d'elecció la metilprednisolona intravenosa (MPiv) a una dosis com a mínim de 500mg durant 5 dies (nivell d'evidència A). La MPiv 1g durant 3 dies es pot considerar com una alternativa^{6,7,8}. La corticoteràpia descendent oral després de la megadosis intravenosa no està clarament indicada llevat en la neuritis òptica, en la que pot realitzar-se durant 14 a 18 dies (nivell d'evidència B)⁹.

Diversos autors han demostrat sota assaig clínic la no inferioritat de la megadois de MP oral (MPo) respecte a la MPiv, i en la pràctica actual es considera una alternativa el tractament amb MPo 1g/24h durant 3 dies^{10,11}.

El tractament s'ha de realitzar de manera precoç després del brot, podent ser útil fins i tot passats 1 ó 2 mesos des de l'inici¹². S'ha de valorar la resposta al brot a les 2-3 setmanes. Si no existeix resposta o hi ha un empitjorament es pot realitzar tractament amb MPiv 2g/24h durant 5 dies (nivell d'evidència C)^{7,8}.

Amb el tractament corticoide es redueix la durada i la intensitat màxima del brot però no la discapacitat residual que pot comportar¹³. Es considera una bona resposta al tractament una millora ≥ 1 punt en l'escala EDSS. Es considera una resposta dolenta al tractament qualsevol empitjorament respecte al EDSS en el moment del brot³.

No s'han observat efectes adversos greus després d'una megadosis de MP. En general, els efectes adversos són lleus i similars tant en la via oral com en la intravenosa¹⁴: cefalea, rubor facial, hiperglicèmia, molèsties gàstriques, alteració del gust, irritabilitat i insomni. Es pot utilitzar tractament preventiu per l'insomni i la dispèpsia. Cal tenir cura amb els pacients diabètics. Si les megadosis es repeteixen s'ha de realitzar un seguiment estret de la mineralització òssia.

Recanvi plasmàtic

Tot sovint succeeix que els símptomes son greus i no milloren després de l'administració de dos cicles de corticoides, o el pacient té intolerància o resistència a ells; aleshores, el recanvi plasmàtic pot ser una alternativa terapèutica.

La plasmafèresi estàndard comprèn 5 sessions a dies alterns amb un recanvi d'1 a 1.5 del volum plasmàtic circulant (nivell d'evidència B)^{7,8,15,16}. Possiblement sigui efectiva i pot ser considerada pels casos de desmielinització fulminant del SNC (nivell d'evidència C).

A més a més dels problemes derivats de la cateterització arterial s'ha de vigilar l'estat hemodinàmic del pacient i sol·licitar una anàlítica amb hemograma, coagulació, ions, funció renal i albúmina, abans i després de cada sessió (com a mínim després de 4h).

La immunoabsorció¹⁷ és una tècnica d'afèresis terapèutica alternativa a la plasmafèresi. No han resultat ser eficaces pel tractament del brot d'EM.



Tractaments no farmacològics

Per al tractament del brot és essencial un abordatge integral del pacient que pot incloure el suport psicològic. És recomanable fer repòs fins que no hagi començat la millora espontània dels símptomes, el que sol passar en els primers dies després d'iniciar el tractament amb corticoides. Forçar una funció afectada a exercitar-se durant la fase aguda del brot pot ésser perjudicial.

El tractament rehabilitador del brot porta a una millor recuperació funcional als 3 mesos del brot que tan sols el tractament mèdic (nivell d'evidència B)¹⁸. Un equip de rehabilitació ha d'incloure rehabilitadors, fisioterapeutes, terapeutes ocupacionals, logopedes i especialistes en rehabilitació cognitiva que també avaluaran el tractament de la parla, les dificultats per empassar i el trastorn cognitiu i la memòria que poden aparèixer o empitjorar durant el brot.

4

SITUACIONS ESPECIALS

Embaràs

En l'embaràs, es produeix un estat de tolerància immunològica que comporta una disminució del nombre de brots durant la seva durada, sobre tot en el tercer trimestre, amb un augment del risc de brots en el primer trimestre post-part. No obstant, l'índex anual de recaigudes en l'embaràs i el post-part (9m + 3m) es similar a l'índex de recaigudes l'anys previ a l'embaràs^{19,20}.

El tractament amb corticoides durant l'embaràs s'ha associat amb l'aparició de llavi leporí en el fetus; per

això, es recomana el tractament dels brots greus i quant els beneficis superen als riscos pel fetus, evitant-los en el primer trimestre d'embaràs^{7,21}.

Alguns autors han comunicat que el tractament amb immunoglobulines en el post-part²² o polsos d'1 g/mes de MPiv durant els 6 mesos posteriors al part²³ disminueixen el risc de brots, però no és una pràctica habitual donat que l'evidència de la seva efectivitat és limitada.

Lactància

Hi ha autors que defensen la idea que la lactància disminueix el risc de brots en el post-part. Però altres autors no han trobat aquesta associació, essent ara com ara un tema de debat.

Si existeix un brot durant la lactància s'ha de tenir en compte que la MP passa a la llet materna. Per això, el tractament amb MP únicament es recomana en brots greus. La mare després de cada megadosis de MP deixarà passar 4h abans d'alletar¹³.

Població pediàtrica

No existeixen assajos sobre el tractament del brot en població pediàtrica, per la qual cosa el tractament del brot es basa en l'experiència clínica i en les dades que s'extrapolen dels assajos en adults. No s'ha de tractar, per tant, els brots lleus i sí tractar els brots moderats i greus.

Per consens, el tractament dels brots en la població pediàtrica es realitza amb MPiv 30mg/kg durant 3-5 dies²⁴. En cas que no hi hagi resposta es pot plantejar, igual que en adults, un segon cicle de corticoteràpia o plasmafèresis després del primer o segon cicle de corticoides.



BIBLIOGRAFIA

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. *Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria*. Ann Neurol 2011;69:292–302.
2. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. *Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesia process*. Brain 2003;126:770–82.
3. Nos C, Sastre-Garriga J, Borrás C, et al. *Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple Sclerosis*. Multiple Sclerosis 2004;10:413–416.
4. Harris JO, Frank JA, Patronas N, et al. *Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging scans in patients with early, relapsing-remitting multiple sclerosis: Implications for clinical trials and natural history*. Ann Neurol. 1991;29:548–55.
5. Held U, Heigenhauser L, Shang C, et al. *Centre for MS Research. Predictors of relapse rate in MS clinical trials*. Neurology 2005;65(11):1769–1773.
6. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, et al. *Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev 2000.
7. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini R, et al. *EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses*. European Journal of Neurology 2005;12:939–946.
8. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (2004). *Escalating immunotherapy of multiple sclerosis*. J Neurol 251:1329–1339.
9. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, et al. *A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group*. N Engl J Med 1992;326:581–8.
10. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, et al. *Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev 2012.
11. Ramo-Tello, C, Grau-López L, Tintoré M, et al. *A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS*. Mult Scler. 2014 May;20(6):717–25.
12. Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, et al. *Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations*. Neurotherapeutics 2007;4:618–626.
13. Myhr KM, Mellgren SI. *Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis*. Acta Neurol Scand 2009;20(189):73–80.
14. Lyons PR, Newman PK, Saunders M. *Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis: a profile of adverse events*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:285–287
15. Cortese V, Chaudhry YT, So F, et al. *Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology 2011;76:294–300.
16. Meca-Lallana JE, Hernández-Clares R, León-Hernández A, et al. *Plasma exchange for steroid-refractory relapses in multiple sclerosis: an observational, MRI pilot study*. Clin Ther. 2013;35(4):474–85.
17. Heigl F, Hettich R, Arendt R, et al. *Immunoadsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients*. Atheroscler Suppl. 2013 Jan;14(1):167–73.
18. Craig J, Young CA, Ennis M, et al. *A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1225–30.
19. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. *Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis*. NEJM 1998;339(5):285–91.
20. Vukusic, S., Hutchinson, M., Hours MM, et al. *Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse*, Brain 2004;127:1353–1360.
21. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, et al. *Contributors to the MADRE database. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003;67:968–70.
22. Hellwig K, Beste C, Schimrigk S, et al. *Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis Therapeutic*. Advances in Neurological Disorders 2009;2(1):7–11.
23. de Seze J, Chapelotte M, Delalande S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. *Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis*. Mult Scler 2004 Oct;10(5):596–597.
24. Banwell, B. *Treatment of children and adolescents with multiple sclerosis*. Expert Rev Neurotherapeutics 2005;5:391–401.



6.

Injectables en l'EM

Autors

Dra. Immaculada Bonaventura
Hospital Mútua Terrassa

1 INTRODUCCIÓ

L'Esclerosi Múltiple (EM) és una malaltia desmielinitzant. En la dècada dels noranta, es va iniciar el tractament immunomodulador en els malalts amb EM, amb interferons beta (INFB) i acetat de glatiràmer (AG). Aquests tractaments han demostrat una disminució en la taxa dels brots, una reducció de la progressió de la discapacitat i una reducció de l'acumulació de lesions en la RM. Aquests tractaments són: INFB 1b subcutani, 1a intramuscular, 1a subcutani i AG.

Es consideren fàrmacs de primera línia en el tractament de l'EM. Estant indicats en l'EM activa, ja sigui SCA, EMRR i EMSP:

- Es pot tractar SCA si el risc de conversió a EMCD és alt. En la SCA es pot donar INFB-1a intramuscular, INFB-1a subcutani 44 mcg, INFB-1b i AG.
- En la EMRR es recomana iniciar el tractament seguint uns criteris d'activitat i de forma precoç. Es pot donar INFB-1a subcutani i intramuscular i INFB-1b i AG.
- En l'EMSP es tracta únicament si presenta brots, i està indicat INFB-1a subcutani 44 mcg i INFB-1b.

Hem de tenir sempre en compte que existeix una important heterogeneïtat clínica, radiològica, patològica i genètica en els malalts amb EM, que ens obliga a personalitzar el tractament indicat.

2 INTERFERONS BETA

És una citocina que modula la resposta immune, encara que es desconeix el mecanisme d'acció precís. Hi han diferents tipus d'INFB que han estat investigats pel tractament de l'EM. Comentem cada un d'ells amb els estudis d'evidència de la seva eficàcia en l'EMRR, SCA i EMSP.

INFB-1b subcutani (Betaferò-Extavia)

És el primer tractament aprovat per l'EM.

EMRR. L'eficàcia del INFB-1b es va demostrar en un assaig controlat a doble cec, amb 372 malalts amb EMRR, aleatoritzats en tres grups: 50 mcg cada dos dies, 250 mcg cada dos dies o placebo. Després de dos anys d'estudi, la taxa anual de brots va ser significativament menor en els grups actius i estava relacionada amb la dosi, la freqüència de recaigudes era d'1,27/any en el grup placebo i d'1,17/any i 0,84/any en els grups tractats amb baixa i alta dosi d'INFB-1b, respectivament (1).

Després de cinc anys de seguiment, la incidència de la progressió de la malaltia va ser menor en el grup de 250 mcg comparat amb el placebo (35% versus 46%) i hi havia també un 30% de disminució en la taxa d'exacerbació anual (2). En el grup tractat no hi havia un increment significatiu en la càrrega lesional en la RM (3,6%), en contrast amb el grup placebo, on hi havia un increment del 30%.



Després de 21 anys de seguiment (98% malalts), la taxa de mortalitat en general, és significativament inferior en els malalts tractats amb baixa o alta dosi (17.9% i 18%, versus 30.6% pel placebo) (3). Els malalts de l'estudi van rebre el tractament assignat durant els 5 anys i després els tractaments varen ser opcionals i oberts, per tant, aquestes dades suggereixen que el tractament precoç amb INFB-1b millora la supervivència dels malalts amb EM.

SCA. L'estudi BENEFIT es va fer amb 468 malalts afectats de SCA i com a mínim dues lesions desmielinitzants en la RM, i després de dos anys, es va observar que hi havia un 45% de conversió a EM en el grup placebo i un 28% en el grup actiu i hi havia també una reducció significativa de noves lesions actives i de lesions a T2 en la RM (4). Els estudis d'extensió a 3, 5 i 8 anys mostren una disminució del risc de fer una EMCD als 3 anys (reducció absoluta del risc (RAR) 14%) (5), als 5 anys (RAR 11%) (6) i als 8 anys (RAR 10%) (7). Mostren també un augment del temps mig per arribar a EMCD i una disminució de la taxa de brots. No obstant, la prevenció de la discapacitat és discreta als 3 anys i es perd als 5 anys.

EMSP. La seva eficàcia es va demostrar en dos grans assaigs, encara que amb discrepàncies en els resultats. L'estudi europeu, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo amb 718 malalts amb EMSP, va demostrar una reducció del 22% en la progressió de la discapacitat dels malalts, així com un increment en el temps fins a la progressió confirmada ($p < 0,01$). La probabilitat de no progressar a 1 any/2 anys va ser: INFB: 0,81/0,71; placebo: 0,53/0,65. Els brots/any, INFB: 0,44; placebo 0,64. Per altre banda, el grup placebo va presentar un increment del 8% en la càrrega lesional en T2, comparat amb una disminució del 5% en el grup tractat (8).

L'estudi nord-americà va mostrar beneficis en la reducció de recaigudes i en els paràmetres de ressonància, però no va trobar un efecte d'alentiment en el temps fins a la progressió confirmada (9). L'anàlisi retrospectiva dels dos estudis conjuntament demostra que la població europea estava en un estadi més precoç i més actiu (clínicament i radiològicament), suggerint un major component inflamatori de la malaltia (10). En general en aquests estudis es demostra un efecte beneficiós per als pacients amb EMSP activa, que tenen més d'un brot i un increment de l'EDSS en els dos anys previs.

L'INFB-1b s'administra amb injecció subcutània i dosi de 250 mcg a dies alterns. Els efectes secundaris són similars als altres interferons (explicats més endavant). S'ha descrit l'aparició d'anticossos neutralitzants en el 34% dels malalts, que poden limitar l'eficàcia clínica del tractament.

INFB-1a intramuscular (Avonex)

EMRR. La seva eficàcia es va demostrar en un estudi randomitzat, doble cec, amb 301 malalts amb EMRR

(11). Després de dos anys d'estudi es va demostrar una reducció en la taxa de brots (0,61 i 0,9), una disminució en el volum lesional mesurat per RM (74 versus 122) i una menor taxa de progressió d'un punt en la EDSS (22% versus 35%), en el grup tractat amb 30 mcg de INFB-1a que en el placebo. En un altre estudi realitzat a doble cec i randomitzat, altes dosis de INFB-1a (60 mcg) no van demostrar superioritat a la dosi de 30 mcg (12). Per altre part, l'INFB-1a ha demostrat tenir efectes beneficiosos en la funció cognitiva (13).

SCA. En l'estudi CHAMPS, es va fer un assaig aleatoritzat i controlat amb 383 malalts amb SCA i RM amb evidència de dos o més lesions de desmielinització, i va demostrar de forma significativa una menor probabilitat de desenvolupar una EM clínicament definida en els malalts tractats (21% versus 39%) (14). En la RM es va demostrar una reducció en el volum lesional en T2 i una menor aparició de lesions que captaven gadolini ($p < 0,001$). Posteriorment s'ha fet un estudi d'extensió obert a 5 anys (estudi CHAMPIONS), que demostra que el grup amb tractament des de l'inici presenta un menor risc de fer EMCD (15). Això es confirma en l'extensió als 10 anys, demostrant també disminució en la taxa anual de brots, però no hi ha canvis en la discapacitat ni en les mesures de la RM (16).

EMSP. L'estudi IMPACT es va realitzar en 436 malalts, demostrant un modest benefici en el MSFC, però no en el EDSS (17). Un altre estudi va utilitzar baixes dosis de INFB-a i placebo, no trobant beneficis en la EMSP (18).

Cal dir que aquest tractament no està actualment aprovat en la EMSP.

L'INFB-1a intramuscular, s'administra 30 mcg setmanalment. Té menys efectes secundaris sistèmics que els altres INF subcutanis, i és molt estrany que presenti efectes secundaris locals en el punt d'injecció. Té una taxa d'anticossos neutralitzants en un 2-5% de casos, que poden limitar la seva eficàcia en el temps.

INFB-1a-subcutani (Rebif)

EMRR. La seva eficàcia es va demostrar en un estudi randomitzat i a doble cec, amb 560 malalts en tres braços d'estudi: 22 mcg o 44 mcg tres vegades a la setmana i placebo (19). Als dos anys, els malalts amb tractament actiu van mostrar una reducció significativa en la taxa de brots (27% i 33% respectivament) i en la càrrega lesional en la RM (1,2% i 3,8%), davant d'un increment en el grup placebo (10,9%).

Posteriorment s'ha fet una extensió d'aquest estudi, en el que els malalts tractats inicialment amb placebo, rebien als dos anys tractament actiu a una de les dues dosis, mentre que els tractats inicialment seguien amb el mateix tractament (20). Després de dos anys més



(quatre anys en total), es va comprovar que els malalts tractats des de l'inici amb tractament actiu, van tindre significativament menys discapacitat i menys lesions en la RM, que els malalts amb placebo, recolzant que el tractament precoç en pacients amb EMRR es més beneficiós.

En una altre extensió de l'estudi PRISMS, que va seguir el 68% dels malalts, durant 7-8 anys, es va observar que els malalts tractats activament des de l'inici, tenien una diferència significativa en la taxa de brots que els de placebo (21). Per últim, els malalts tractats amb 44 mcg des de l'inici de l'estudi, presenten una disminució significativa de la càrrega lesional a la RM, en comparació al grup placebo. Es destaquen com limitacions d'aquestes extensions: la falta de grup control, tractament obert, estudi clínic retrospectiu i el número de malalts que no segueixen en l'estudi (22). Per tot això, les extensions del PRISMS suggereixen, però no estableixen, que el tractament ràpid amb INFB-1a en malalts amb EMRR, dóna importants i sostinguts beneficis a llarg termini, comparat amb el tractament tardà.

SCA. L'estudi ETOMS es va fer amb 308 malalts amb un assaig aleatoritzat i controlat, afectats de SCA i amb una RM suggestiva de desmielinització (23). En el grup tractat hi havia una menor incidència de conversió a EM en dos anys (34% enfront de 45%), un increment en el temps de conversió a EMCD (569 dies versus 2525 dies), i diferències significatives en les mesures de RM. Un estudi posterior va demostrar també reducció en la atrofia cerebral (24).

L'estudi REFLEX va avaluar 517 malalts amb INFB-1a en tres grups: 44 mcg 3 vegades/setmana, 1 vegada/setmana i placebo, demostrant una disminució significativa en els grups de tractament actiu (21, 22 i 38% respectivament) (25).

EMSP. S'ha estudiat en diferents assaigs aleatoritzats i controlats. L'assaig SPECTRIMS realitzat en 618 malalts amb EMSP, amb tres grups INF 22mcg, INF 44mcg i placebo, no va mostrar un efecte significatiu en la progressió de la discapacitat, però sí un beneficiu significatiu en la taxa de recaigudes. La disminució dels brots/any, INFB 44 i 22: 0,50; placebo: 0,71 (26). Un estudi post hoc va revelar eficàcia en aquells malalts que presentaven brots en el període de pretractament (27). Posteriorment una anàlisi de les RM d'aquests malalts de SPECTRIMS va demostrar una significant milloria en tots els paràmetres de RM, sobretot en els malalts que tenien recaigudes en els últims dos anys anteriors (28).

L'INFB-1b subcutani, es pot administrar en dos dosis: 22 mcg i 44 mcg, sempre tres dies a la setmana. Els efectes secundaris són similars als altres interferons (descrits més endavant). Hi ha anticossos neutralitzants en el 24% de malalts amb 22 mcg i en el 13% de malalts amb 44mcg, però això no afecta a la taxa de recaigudes.

INFB-1a pegilat

Es forma afegint un grup polietilè glicol (PEG) al terminal N del INFB-1a. La pegilació millora la farmacodinàmica, amb una vida mitja mes llarga, pel que es pot disminuir la dosi de freqüència (29).

L'estudi ADVANCE va randomitzar 1512 EMRR, en tres grups: 125 mcg cada dos setmanes, 125 mcg cada 4 setmanes i placebo (30). A les 48 setmanes va demostrar una taxa anual de brots disminuïda en el grup en tractament enfront al placebo (0,256; 0,288 i 0,397 respectivament). També va millorar significativament la progressió a la discapacitat i l'activitat lesional cerebral de la RM. No obstant, no hi ha estudis que comparin INFB-1a pegilat i el no pegilat.

L'INFB-1a pegilat es dóna 125 mg subcutani cada 15 dies.

Estudis comparatius entre INFB

L'estudi INCOMIN va comparar l'eficàcia del INFB-1b amb INFB-1a intramuscular en 188 malalts amb EMRR i va trobar que el INFB-1b era més eficaç clínicament i radiològicament (31). L'estudi era randomitzat, però no era cec, però els resultats clínics van ser consistents amb els radiològics i aquests es varen obtenir amb anàlisi cec. Després de dos anys, es va demostrar una diferència significativa en els malalts lliures de recaigudes, en el grup amb INFB-1b comparat amb INFB-1a (51% versus 36%, amb risc relatiu de recaiguda 0,76, CI 95%: 0,59-0,9). Per altre banda, els malalts amb INFB-1b estaven més lliures de noves lesions T2 a la RM (55% versus 26%, relatiu risc de noves lesions T2 0,6, CI 95%: 0,45-0,8).

L'estudi EVIDENCE, es va fer amb 677 malalts randomitzats, comparant INFB-1a, 44 mcg tres vegades a la setmana amb 30 mcg una vegada a la setmana (32). Les recaigudes eren menys freqüents amb el primer tractament (25% versus 37%), i el número mig de lesions actives a RM també era inferior (0,17 versus 0,33). Aquest estudi tenia moltes limitacions, ja que era obert, la duració era curta (sis mesos), no es va valorar la discapacitat i s'utilitzaven diferents dosis, freqüències i vies d'administració (33-34).

En una extensió de l'estudi EVIDENCE, els malalts que canviaven de baixa dosi a alta dosi de INFB-1a, presentaven una reducció estadísticament significativa de la taxa de brots anuals (50%), mentre que els malalts que continuaven en altres dosis seguien amb una disminució de la taxa de brots anuals, però no significativa (26%) (35). La major dosi de INFB-1a estava associada a més efectes secundaris.

Un altre estudi obert i randomitzat, amb 310 malalts amb EMRR va comparar INFB-1a subcutani 22 mcg setmanal, amb INFB-1b 250 mcg cada dos dies, i va observar que no hi havia diferència en les taxes anuals de recaigudes (36).



Benefici de l'INFB a llarg termini

Els estudis inicials que es van fer amb INFB en malalts amb EMRR són randomitzats i a doble cec, però tenen un seguiment relativament curt, de només dos anys. Els resultats de les extensions d'aquests estudis suggereixen que hi ha un benefici continuat, però tenen limitacions per ser tractaments oberts, no controlats, valoració clínica retrospectiva i pèrdua de molts malalts en el seguiment. Els estudis de llarg termini randomitzats i cecs no serien pràctics i probablement, no serien ètics (37).

Els estudis observacionals de llarg termini serien més pràctics, però estan limitats per la metodologia no randomitzada retrospectiva. Aquests estudis recolzen, però no són convincents, que el tractament amb INFB en l'EM protegeix de la discapacitat a llarg termini.

En un estudi amb 1504 malalts amb EMRR, 1103 malalts van ser tractats amb INFB diferents i 401 no van rebre tractament (38). Van fer un seguiment de 5.7 anys i van observar que en el grup tractat disminuïa la probabilitat de passar a EMSP (hazard rati (HR) 0,38; IC 95%:0,24-0,58), i hi havia una significativa reducció d'arribar a EDSS de 4 (HR: 0,7; IC 95%: 0,53-0,94) i a un EDSS de 6 (HR: 0,6; IC 95%: 0,38-0,95). No obstant, hi havia diferències en la forma d'entrada dels malalts tractats i no tractats que esbiaixen els resultats de l'estudi (39).

Un altre estudi observacional sobre malalts registrats en una base de dades, es va fer amb 868 malalts tractats amb INFB, 829 controls actuals no tractats amb INFB i 959 controls històrics d'abans de aprovar el INFB (40). El temps de seguiment mig va ser de 5,1; 4,0 i 10,8 anys, respectivament. En una anàlisi de regressió ajustada, no es va demostrar una relació estadística significativa entre el temps de INFB i el risc d'arribar a una puntuació de 6 al EDSS, tant al comparar-ho amb els controls actuals (HR: 1,30; IC 95%: 0,92-1,83), com amb els controls històrics (HR: 0,77; IC 95%: 0,58-1,02). Degut a que la malaltia era més benigne en els malalts no tractats, hi havia un biaix, amb una tendència a tenir un final més favorable el grup de control actual.

Efectes secundaris dels INFB

Els INFB tenen bastants efectes secundaris.

Les reaccions locals són freqüents, amb eritema, induracions, lipoatròfia i en algunes ocasions necrosi cutània. Els símptomes pseudogripals són també freqüents a l'inici; es tracten amb paracetamol, ibuprofè i glucocorticoides i solen disminuir i desaparèixer en 2-3 mesos (41).

Poden fer alteració hepàtica asimptomàtica en el 37% de casos (42). Freqüentment són discretes (67%), però poden ser moderades (4-7%), o greus (1-2%) (43). Són més freqüents en els tres o sis primers mesos (50%-75% respectivament), resolent-se en la majoria de casos

espontàniament o ajustant la dosi de INFB. Als dos anys, només un 11% tenen alteració hepàtica. Únicament en el 0,4% es va haver de deixar el tractament.

Pot haver-hi també alteracions hematològiques amb leucopènia, anèmia i trombopènia. S'han descrit trastorns tiroïdals, que a vegades precisen tractament. De forma poc freqüent s'ha reportat depressió i suïcidi. També pot fer polineuropatia reversible.

Es recomana monitorització analítica semestral amb hemograma i formula, funció hepàtica i tiroïdal, en els malalts tractats amb INFB.

En relació a l'embaràs estan classificats com a categoria C.

Anticossos neutralitzants

Els anticossos neutralitzants (NABS) redueixen la biodisponibilitat de l'INFB i hi ha evidència de que pot afectar a la resposta al tractament amb INFB, mesurada per la resposta clínica (recaigudes i progressió de la malaltia) i radiològica (44).

La taxa NABS varia segons el tipus d'INFB, la dosi, la via d'administració i la durada del tractament, sent més elevada en el INFB-1b, intermèdia en el INFB-1a tres vegades a la setmana i més baixa en el INFB-1a una vegada a la setmana (31, 15 i 2 % respectivament) (45).

No obstant, estudis posteriors han mostrat que els NABS disminueixen amb el temps de tractament amb INFB i que els malalts que són NABS negatiu als 24 mesos de tractament amb INFB és molt poc probable que es positivessin (46).

Aquests resultats podrien tindre implicacions en l'elecció del tractament, en el sentit de que utilitzar INFB-1a intramuscular administrat una vegada a la setmana, per evitar el problema dels NABS podria ser l'elecció, però aquest tractament té una activitat biològica acumulativa inferior als altres INFB (1a administrat tres vegades a la setmana, o 1b administrat a dies alterns), suggerint que la formació menor de NABS no es tradueix en una òptima efectivitat (47).

Actualment hi ha discordança en l'opinió dels experts i les guies. Es necessiten més estudis per determinar la utilització dels tests de NABS en els malalts amb INFB. No hi ha suficient informació per fer recomanacions de cada quan fer els tests, quin test utilitzar i quins valors utilitzar (44,48). Per altra banda, altres autors senyalen també la utilitat de valorar la proteïna A de resistència al mixovirus com a marcador de l'activitat biològica del INFB (49).

Acetat de glatiràmer

L'AG o copolímer 1, és un pèptid de quatre aminoàcids amb una estructura antigènica similar a la proteïna bàsica de la mielina. El mecanisme d'acció està basat en la interacció entre el fàrmac i el complex major



d'histocompatibilitat i el receptor de la cèl·lula T (50). A més a més, és un potent inductor de limfòcits TH2 supressors i de citocines antiinflamatòries.

Els següents estudis demostren la seva efectivitat:

EMRR. En un estudi aleatoritzat a doble cec amb AG i placebo, amb 251 malalts amb EMRR, es va demostrar una reducció significativa en la taxa de brots (1,19 davant de 1,68) (51). Als dos anys els malalts tractats tenien una menor taxa de recaigudes que els de placebo (1,19 versus 1,68). A les 140 setmanes de seguiment el grup placebo tenia una major proporció de malalts amb un augment de la discapacitat igual o superior a 1.5 punts en la EDSS, comparat amb el grup tractat (4.1% versus 22%) (52).

En un altre estudi amb 239 malalts es va demostrar una reducció significativa del volum lesional en T2 en la RM (53).

SCA. L'estudi PRECISE es va realitzar amb 481 malalts que havien tingut un SCA i RM indicativa de desmielinització, demostrant una diferència significativa en el risc de conversió a dos anys en el grup tractat 25% enfront a 43% en el placebo (54).

EMSP. No s'han fet estudis al respecte.

L'AG s'administra 20 mg, en injecció subcutània diària. Hi ha estudis amb dosis de tres vegades a la setmana, però no són conclouents (55).

Estudis comparatius entre INFB i AG

Els estudis controlats mostren una utilitat clínica similar entre ambdós tractaments, essent difícil les comparacions per utilitzar criteris diferents (56).

L'estudi BEYOND amb malalts amb EMRR, es va fer randomitzat i cec amb INFB-1b (250 o 500 mcg) i AG (57). Després de dos anys, no van trobar diferències significatives entre ambdós grups en la taxa de brots, progressió de la discapacitat o mesures de càrrega lesional en la RM.

Benefici de l'Acetat de glatiràmer a llarg termini

Un estudi fet a 15 anys de seguiment en malalts amb EMRR tractats amb AG, va mostrar una reducció en la taxa de brots, disminució en la progressió de la discapacitat i en la transició a EMSP (58).

Efectes secundaris

Els malalts poden tenir reaccions locals, amb eritema, induració i lipodistròfia. Poden tenir també reaccions sistèmiques amb síndrome postpuncional transitori amb dolor toràcic, flushing, dispnea, palpitations i ansietat. No és necessari realitzar monitorització analítica. El significat de la detecció d'anticossos contra aquest fàrmac és incert (59).

En relació a l'embaràs està classificat com a categoria B.



BIBLIOGRAFIA

1. Interferons beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43:655-661.
2. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995;45:1277-1285.
3. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNB-1b trial. *Neurology* 2012;78:1315-1322.
4. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *BENEFIT*. *Neurology* 2006;67:1242-1249.
5. Kaposs L, Freedman MS, Polman CH, 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;370:389-397.
6. Kaposs L, Freedman MS, Polman CH, 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;8:987-997.
7. Edan G, Kappos L, Montalban X, et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8 year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 2014;11:1183-1189.
8. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998;352:1491-1497.
9. North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004;63:1788-1795.
10. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al. European (EU-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board; North American (NA-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004;63:1779-1787.
11. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-294.
12. Clanet M, Radue EW, Kappos L, et al. A randomized double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002;59:1507-1517.
13. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000;48:885-892.
14. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000 Sep 28;343:898-904.
15. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66:678-684.
16. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol* 2012;69:183-190.
17. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al. IMPACT Investigators. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002 Sep 10;59(5):679-687.
18. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:706-710.
19. Randomised double-blind placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
20. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-1636.
21. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67:944-953.
22. Noseworthy JH. How much can we learn from long term extension trials in multiple sclerosis? *Neurology* 2006;67:930-931.
23. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. ETOMS (Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group). Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001 May 19;357:1576-1582.
24. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1489-1496.
25. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:33-41.
26. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-504.
27. Hugues RA. Interferon beta-1a for secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003;206:199-202.
28. Li DK, Zhao GJ, Paty DW, et al. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology* 2001;56:1505-1513.
29. Kieseier BC, Calabresi PA. PEGylation of interferon beta-1a: a promising strategy in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2012;26:205-214.



30. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. *Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study.* *Lancet Neurol* 2014;13:657-665.
31. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. *Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN).* *Lancet* 2002;359:1453-1460.
32. Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. *Randomized comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS. The EVIDENCE Trial.* *Neurology* 2002;59:1496-1506.
33. Lublin FD. *When marketing and science intersect: do patients with MS benefit?* *Neurology* 2002;59:1480-1481.
34. Kiebert K, McDermott M. *Needed in MS: evidence, not EVIDENCE.* *Neurology* 2002;59:1482-1483.
35. Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, et al. *Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study.* *Arch Neurol* 2005;62:785-792.
36. Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T, et al. *A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis.* *Neurology* 2006;66:1056-1060.
37. Rudick RA, Cutter G. *Interferon-beta for multiple sclerosis: Long-term benefits?* *Ann Neurol* 2007;61:283-285.
38. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. *New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis.* *Ann Neurol* 2007;61:300-306.
39. Renoux C, Suissa S. *Immortal time bias in the study of effectiveness of interferon-beta in multiple sclerosis.* *Ann Neurol* 2008; 64:109-110.
40. 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;308:247-256.
41. Rio J, Nos C, Bonaventura I, et al. *Corticosteroids, ibuprofen and acetaminophen for IFNbeta-1a flu symptoms in MS: a randomized trial.* *Neurology* 2004;63:525-528.
42. Tremlett HL, Yoshida EM, Oger J. *Liver injury associated with the beta-interferons for MS: a comparison between the three products.* *Neurology* 2004;62:628-631.
43. Francis GS, Grumser Y, Alteri E, et al. *Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-beta-1a: incidence and clinical significance.* *Drug Saf* 2003;26:815-827.
44. Goodin DS, Frohman EM, Hurwitz B, et al. *Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.* *Neurology* 2007;68:977-984.
45. Bertolotto A, Malucchi S, Sala A, et al. *Differential effects of three interferon betas on neutralising antibodies in patients with multiple sclerosis: a follow up study in an independent laboratory.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:148-153.
46. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, et al. *Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy.* *Neurology* 2005; 65:33-39.
47. Bertolotto A, Sala A, Malucchi S, et al. *Biological activity of interferon betas in patients with multiple sclerosis is affected by treatment regimen and neutralising antibodies.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1294-1299.
48. Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, et al. *Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis.* *Eur J Neurol* 2005;12:817-827.
49. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, et al. *Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis.* *Lancet Neurol* 2010; 9:740-750.
50. Arnon R, Aharoni R. *Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101 Suppl 2:14593-14598.
51. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. *Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group.* *Neurology* 1995;45:1268-1276.
52. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. *Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability.* *Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group.* *Neurology* 1998;50:701-708.
53. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. *European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group.* *Ann Neurol* 2001;49:290-297.
54. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. *PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* *Lancet* 2009 Oct 31;374:1503-1511.
55. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. *Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis.* *Ann Neurol* 2013;73:705-713.
56. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. *Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis.* *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD009333.
57. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. *250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study.* *Lancet Neurol* 2009;8:889-897.
58. Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. *Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate.* *Mult Scler* 2010;16:342-350.
59. Salama HH, Hong J, Zang YC, et al. *Blocking effects of serum reactive antibodies induced by glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis.* *Brain* 2003;126:2638-2647.



7.

Teriflunomida en EM

Autors

Dr. Jaume Sastre Garriga. Cemcat
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

1

INTRODUCCIÓ

En aquesta revisió tractarem de descriure els resultats fonamentals de seguretat i eficàcia de la teriflunomida, tenint en compte que aquesta ja és una realitat des de fa alguns anys en molts països del nostre entorn, amb el nom comercial de AUBAGIO®, havent ja rebut llicència per a la seva comercialització per part de l'EMA (26 d'agost de 2013) i la FDA. La fitxa tècnica en castellà es pot trobar a la pàgina web de l'EMA en el següent enllaç:

- <http://tinyurl.com/kcql793>
- <http://tinyurl.com/nlw64s6>

2

MECANISME D'ACCIÓ DE LA TERIFLUNOMIDA

La teriflunomida és una molècula oral que actua inhibint l'enzim dihidroorotat deshidrogenasa, de manera que interfereix en la síntesi de novo de les pirimidines; com a resultat d'aquesta inhibició posseeix activitat antiproliferativa [1]. La teriflunomida és el metabòlit primari de la leflunomida (Arava®), que es troba àmpliament comercialitzat per al tractament de l'artritis reumatoide activa de pacients adults [2] i per l'artritis psoriàsica activa. És per això que disposem d'informació de seguretat que pot ser rellevant, encara que de manera sempre indirecta, en el cas de la teriflunomida. La seva activitat antiproliferativa derivada de la inhibició de la dihidroorotat deshidrogenasa, li confereix un poder citostàtic sobre els limfòcits B i T que es troben en estat de proliferació, però no afecta els limfòcits i altres cèl·lules en estat



quiescent. Afegit a aquest efecte antiproliferatiu, la teriflunomida és capaç de causar alteracions en la síntesi de fosfolípids i en la glicosilació de proteïnes, també a les cèl·lules del sistema immune, amb un profund impacte a diferents nivells, afectant la seva capacitat de sintetitzar missatgers secundaris [1].

S'ha suggerit també un efecte immunomodulador, independent de la inhibició de la dihidroorotat deshidrogenasa, encara que aquest mecanisme no es troba demostrat [1, 3]. En qualsevol cas, i encara que la discussió sobre si una molècula és o no immunomoduladora o immunosupressora, pot resultar en ocasions bizantina. La veritat és que la pàgina web de l'organisme col·laborador de l'OMS: WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology a: www.whooc.no la cataloga com d'immunosupressor selectiu (L04AA31). Estudis en un model animal han demostrat que la teriflunomida és capaç de modificar el curs de l'encefalomielitis autoimmune experimental; en aquest treball es va demostrar eficàcia de la teriflunomida emprada tant en modalitat profilàctica, com a l'inici de la malaltia clínica com en fase de remissió [4]. En aquest model animal es va confirmar l'efecte anti-inflamatori del fàrmac i la seva capacitat per reduir la desmielinització i el dany axonal consegüents quan es va administrar de manera profilàctica o terapèutica i també per produir millores funcionals mesurades amb tècniques electrofisiològiques.

3

EFICÀCIA DE LA TERIFLUNOMIDA EN ESCLEROSI MÚLTIPLE

Resultats d'estudis fase II

Monoteràpia. Els resultats de l'assaig clínic de fase II aleatoritzat doble cec, controlat amb placebo, de nou mesos de durada (36 setmanes), realitzat en 179 pacients amb esclerosi múltiple remitent-recurrent o secundària progressiva amb dues dosis diferents de teriflunomida (7mg / dia o 14mg / dia en una sola presa al dia), es van publicar el 2006 i motivaren la continuació del programa de desenvolupament clínic de la teriflunomida [5]. Aquest assaig clínic va ser positiu per al seu objectiu primari, i va mostrar una disminució significativa en el nombre acumulat de lesions combinades úniques per ressonància magnètica practicada per les dues dosis en relació a placebo; altres paràmetres lesionals de ressonància magnètica, com les lesions que realçaven amb gadolini o les lesions noves en T2 també van afavorir als braços tractats amb teriflunomida. No hi va haver diferències en la taxa de brots, encara que sí es va demostrar un efecte estadísticament significatiu pel que fa a l'evolució de la discapacitat per a la dosi de 14mg / dia

[5]. Els resultats de l'estudi d'extensió (seguiment màxim de vuit anys i mig) es varen publicar el 2012 [6]. A aquest estudi es van incorporar els 147 pacients que van entrar en la fase d'extensió després de la finalització de l'assaig fase II; després d'un seguiment mitjà de 5,6 anys un 42% havien abandonat l'estudi i el fàrmac (aproximadament la meitat, un 19% del total, ho varen fer a causa d'efectes adversos relacionats amb el fàrmac). Les taxes de brots durant el seguiment varen romandre en nivells comparables als obtinguts durant l'estudi, essent el comportament similar per a l'EDSS, observant-se en tots dos paràmetres un possible efecte dosi-resposta (favorable a la dosi de 14mg / dia, també observat per a alguns paràmetres de ressonància magnètica, incloent el volum cerebral).

Teràpia de combinació. El 2012 es varen publicar els resultats d'un estudi doble cec aleatoritzat de fase II de teràpia combinada, de 6 mesos (24 setmanes) de durada inicial i una extensió també cega fins a les 48 setmanes, en què es va reclutar a 118 pacients amb formes en brots d'esclerosi múltiple, i als quals se'ls va administrar placebo o dues dosis diferents de teriflunomida (7 i 14mg / dia) afegit al tractament de base amb interferó-beta [7]. Es varen observar disminucions estadísticament significatives per a les dues dosis de teriflunomida (7mg o 14mg) en el nombre de lesions que realçaven amb gadolini davant placebo a les 24 setmanes (82,6% per a la dosi de 7mg / dia -p = 0,0005- i 84,4% -p <0,0001- per a la dosi de 14mg / dia) i a les 48 setmanes (84,6% per a la dosi de 7mg / dia -p = 0,0005- i 82,8% -p <0,0001- per a la dosi de 14mg / dia). Els resultats d'un estudi paral·lel de teràpia combinada amb acetat de glatiràmer també es coneixen; es tracta d'un estudi fase II de 24 setmanes de durada on es varen incloure 123 pacients amb esclerosi múltiple remitent-recurrent en tractament amb acetat de glatiràmer al qual s'afegia teriflunomida a dosi de 7mg / dia o 14mg / dia o placebo. Es van observar diferències favorables als dos grups de teràpia combinada comparat amb placebo en el nombre de lesions que realçaven amb gadolini en seqüències potenciades en T1 per a la dosi baixa (p = 0,011) i en el volum d'aquestes lesions per a la dosi alta (p = 0,039). Estem a l'espera de la publicació per poder conèixer aquests resultats en major detall. D'altra banda, dir que l'estudi TERACLES (fase III, com a teràpia combinada a l'interferó-beta, amb dos braços de tractament -7 i 14mg / dia- més placebo) es va aturar, el que suposa la finalització del programa de teriflunomida com a teràpia combinada.

Resultats d'estudis fase III

Ja s'han publicat i coneixem tot el detall dels resultats de l'assaig fase III TEMSO [8]. Es tracta d'un assaig clínic amb dos braços de tractament (teriflunomida a dosis de 7 i 14mg / dia) versus placebo. En aquest estudi es varen aleatoritzar (1: 1: 1) 1.088 pacients, dels quals un 73,2% van completar l'estudi prenent medicació o placebo (percentatges similars en els tres braços). Els criteris d'inclusió indicaven: esclerosi



múltiple remitent-recurrent amb un EDSS entre 0 i 5,5, i presència com a mínim de dos brots en els dos últims anys o un en l'últim any. Pel que fa a paràmetres d'eficàcia, es varen observar reduccions del 31,2% ($p < 0,001$) i del 31,5% ($p < 0,001$) per a la dosi baixa i alta respectivament, enfront de placebo en l'objectiu primari de l'estudi, la taxa anualitzada de brots. Quant a les dades relatives a discapacitat, es varen trobar diferències favorables a teriflunomida a dosi de 14mg / dia en el percentatge de pacients al final de l'estudi amb progressió confirmada de la discapacitat als tres mesos: reducció d'un 29,8% ($p = 0,03$); però, aquestes diferències no varen assolir significació estadística per a la dosi baixa, que únicament va mostrar una tendència (reducció d'un 23,7%, $p = 0,08$). En els paràmetres de ressonància magnètica també es varen observar diferències favorables a teriflunomida en un bon nombre dels paràmetres analitzats. En el volum lesional total en T2 es va observar una reducció del 67,4% per la dosi de 14mg / dia ($p < 0,001$) i del 39,4% ($p = 0,03$) per la dosi de 7mg / dia respecte a placebo, i per el nombre de lesions que realçaven amb gadolini es va observar una reducció del 80% en la dosi alta ($p < 0,001$) i del 57% en la dosi baixa ($p < 0,001$) respecte a placebo. No es varen trobar diferències estadísticament significatives en el desenvolupament d'atròfia entre el grup placebo i els dos grups de teriflunomida. L'anàlisi de subgrups no ha demostrat diferències d'eficàcia de la teriflunomida en funció d'una sèrie de paràmetres d'estratificació entre els quals es troben les característiques demogràfiques (gènere, edat, raça), les característiques clíniques de la malaltia (estrats de puntuació de l'escala EDSS, història prèvia de brots, tipus d'esclerosi múltiple), les característiques radiològiques de la malaltia (lesions que realcen amb gadolini i volum lesional total) i l'ús previ de fàrmacs immunomoduladors [9]. Els resultats complets de ressonància magnètica donen suport, majoritàriament, a les dades clíniques ja conegudes [10].

També s'han publicat els resultats de l'estudi TOWER [11]. Es tracta d'un assaig clínic fase III amb dos braços de teriflunomida oral (7mg / dia i 14mg / dia) i un braç de placebo que va reclutar 1.169 amb formes en brots d'esclerosi múltiple amb una durada variable d'estudi, amb un mínim de 48 setmanes per l'últim pacient inclòs. L'objectiu principal era la reducció de la taxa de brots, en el qual es va observar una reducció del 36,3% ($p = 0,0001$) per a la dosi de 14mg / dia i, una mica inferior, del 22,3% per a la dosi de 7mg / dia ($p = 0,0183$). També es va observar una reducció del 31,5% en l'objectiu secundari principal, el risc de progressió de la discapacitat (un punt en l'escala EDSS) sostinguda als tres mesos, ($p = 0,0442$) per la dosi de 14mg / dia; però, per a la dosi de 7mg / dia no es varen obtenir resultats estadísticament significatius amb una reducció del 4,5% ($p = 0,7620$).

S'han publicat recentment els resultats de l'estudi TENERE [12]. Es tracta d'un assaig clínic fase III aleatoritzat 1:1:1 amb valorador cec i dos braços de tractament (7 i 14mg / dia) més comparador actiu (Rebif® 44µg) que va incloure un nombre total de 324 pacients amb formes en brots d'esclerosi múltiple. L'objectiu primari compost era el temps fins a fracàs terapèutic, que es definia com: presència d'un brot o abandonament permanent de la medicació per qualsevol causa. No es varen observar diferències

estadísticament significatives per a aquest objectiu a les 48 setmanes: un 36% de pacients al braç de 7mg / dia i un 33% de pacients al braç de 14mg / dia, comparat amb un 37% de pacients al braç de Rebif® 44 µg varen presentar fracàs terapèutic. La taxa de brots anualitzada va ser similar ($p = 0,59$) entre la dosi de 14mg / dia de teriflunomida (0,259) i Rebif® 44µg (0,216), i va ser superior (0,41) ($p = 0,03$) en el grup de 7mg / dia de teriflunomida.

Ja s'han publicat els resultats de l'estudi TOPIC [13] en pacients amb síndromes clíniques aïllades (fase III; doble cec, dos braços de tractament -7 i 14mg / dia- més placebo; nombre de pacients: 618). En aquest estudi, l'objectiu principal era l'aparició d'un segon brot: els pacients que varen rebre teriflunomida 14mg / dia varen experimentar una reducció del 43% ($p = 0,0087$) i en el grup de 7mg / dia, la reducció va ser del 37% ($p = 0,0271$). La reducció del nombre de lesions que realçaven amb gadolini no va ser significativa per al grup de 7mg / dia (21% - $p = 0,4366$) i sí ho va ser per al grup de 14mg / dia (59% - $p = 0,0008$).

4

SEGURETAT DE TERIFLUNOMIDA EN ESCLEROSI MÚLTIPLE

Els resultats de seguretat de l'assaig de fase II i de la seva extensió a vuit anys no varen demostrar alertes diferencials significatives entre els grups de tractament i de placebo [5,6]. És important destacar, però, que la teriflunomida s'ha demostrat teratògena en estudis animals, essent d'especial importància evitar embarassos en dones que estiguin rebent teriflunomida. A la AAN 2012 es van comunicar dades sobre els riscos d'aquest fàrmac en 41 embarassos de pacients que havien pres teriflunomida fins a juny de 2011. En els 10 nounats registrats fins a aquesta data no s'havien observat anomalies estructurals en el naixement. Al congrés PACTRIMS 2013 es va actualitzar aquesta informació a octubre de 2013, sense comunicar fins a aquest moment cap cas de teratogenicitat en embarassos de pacients tractades amb teriflunomida. És molt important, per una banda, ampliar el coneixement d'aquest potencial efecte advers i, de l'altra, evitar, un cop el fàrmac s'hagi comercialitzat, qualsevol embaràs no planificat. En l'assaig fase II també es va extreure la vigilància sobre altres efectes adversos, com la pèrdua de pes, la neuropatia perifèrica, la rabdomiòlisi, les alteracions pancreàtiques o, sobretot, l'hepatotoxicitat que també s'havien observat amb leflunomida o en animals d'experimentació [1,2].

Són també molt instructius els resultats de seguretat dels estudis TEMSO, TENERE, TOWER i TOPIC. En general, no es varen observar diferències a l'estudi TEMSO entre el braç placebo i els dos braços de



tractament pel que fa al risc general d'efectes adversos relacionats amb el fàrmac; les petites diferències en el percentatge d'efectes adversos que van portar a discontinuació permanent entre el braç de 14mg / dia (10,9%) i el placebo (8,1%), són fonamentalment degudes a discontinuacions per increment de transaminases per sobre de tres vegades el valor superior de la normalitat. A part de la toxicitat hepàtica (12,0% per a 7mg / dia i 14,2% per a 14mg / dia comparat amb 6,7% per placebo), per a ambdues dosis s'han comunicat problemes d'aprimament i caiguda del cabell (10,3% per 7mg / dia i 13,1% per a 14mg / dia comparat amb 3,3% per a placebo), nàusees (9,0% per a 7mg / dia i 13,7% per a 14mg / dia comparat amb 7,2% per placebo) i diarrea (14,7% per a 7mg / dia i 17,9% per a 14mg / dia comparat amb 8,9% per a placebo) en un percentatge superior al placebo; no es varen detectar problemes relacionats amb toxicitat pancreàtica, infeccions oportunistes (encara que en ocasions es van detectar neutropènies i limfopènies moderades) ni neoplàsies (3 en el grup de placebo i una al grup de 14mg / dia de teriflunomida). Es varen detectar increments en la pressió arterial sistòlica en els braços de tractament amb teriflunomida (menors de 3 mm de mercuri) que no varen ocórrer amb placebo. A l'assaig TEMSO es van produir 11 embarassos, 10 dels quals van acabar en avortament (4 espontanis -1 al placebo i 3 en el de 14mg / dia de teriflunomida- i 6 induïts -5 en el de 7mg / dia de teriflunomida i 1 en el de 14mg / dia de teriflunomida-); un embaràs va arribar a terme sense complicacions ni malformacions estructurals en el nounat. Les dades dels estudis TENERE, TOPIC i TOWER confirmen els ja citats per a l'estudi TEMSO. A l'estudi TENERE, en comparació amb Rebif® 44µg es varen observar amb major freqüència en els grups de teriflunomida nasofaringitis, diarrea, aprimament del cabell i mal d'esquena; en el grup de Rebif® 44µg es varen observar amb major freqüència increments d'enzims hepàtics, cefalea i síndrome pseudo-gripal. A l'estudi TOWER, en comparació amb placebo es varen observar amb major freqüència en els braços de teriflunomida cefalea, increments d'enzims hepàtics, diarrea, nàusees i neutropènia. Els resultats comunicats per a l'estudi TOPIC indiquen una major freqüència d'elevacions de alanín-transaminasa, nasofaringitis, cefalea, aprimament del cabell, diarrea i parestèsies.

A un estudi recent [14] s'ha demostrat que en pacients que estan rebent tractament amb teriflunomida, la vacuna contra el grip segueixen essent útil, atès que el sistema immune és capaç de respondre adequadament a l'estímul vacunal. És imprescindible tractar amb carbó activat o resincolesteramina si cal assegurar una eliminació ràpida dels nivells de teriflunomida a l'organisme. S'assegura una eliminació més ràpida i completa amb l'administració de resinolestiramina a dosi de 8g tres vegades al dia durant 11 dies, observant-se un descens del 98% en les concentracions de teriflunomida. Es recomana assegurar nivells inferiors a 0,02 mg / l abans d'abandonar l'ús d'esquemes anticonceptius apropiats.

5

RECOMANACIONS D'ÚS

La teriflunomida, especialment en la seva dosi de 14mg/dia, ha demostrat ser eficaç i segura per al tractament de l'esclerosi múltiple en brots. Tant l'EMA com la FDA l'han aprovada per a la seva comercialització sota el nom de AUBAGIO®.

Les indicacions actuals inclouen:

1) Pacients amb primeres brotades:

a) Tot i els resultats de l'assaig TOPIC la teriflunomida **no es troba aprovada** per als pacients amb primeres brotades que no compleixen criteris d'esclerosi múltiple.

2) Pacients amb esclerosi múltiple remitent-recurrent:

a) amb activitat clínica i/o radiològica de la malaltia i que no han estat prèviament tractats amb altres fàrmacs

b) amb resposta subòptima clínica a d'altres fàrmacs (dimetil-fumarat, interferó-beta, acetat de glatiràmer) sense considerar-se tributaris de pas a fàrmacs amb alertes de seguretat més rellevants (p.ex., natalizumab, fingolimod).

c) amb resposta subòptima radiològica a d'altres fàrmacs (dimetil-fumarat, interferó-beta, acetat de glatiràmer) sense considerar-se tributaris de pas a fàrmacs amb alertes de seguretat més rellevants (p.ex., natalizumab, fingolimod).

d) amb intolerància a d'altres fàrmacs (dimetil-fumarat, interferó-beta, acetat de glatiràmer).

3) Pacients amb formes progressives d'esclerosi múltiple:

a) La teriflunomida **no es troba aprovada** per als pacients amb formes progressives d'esclerosi múltiple.

Previ a iniciar teriflunomida s'ha de tenir un resultat d'hemograma i funció hepàtica normal, realitzar una RM cranial, preferiblement dins els tres mesos previs a l'inici del fàrmac, i informar a la pacient de seguir una contracepció adequada tot recomanant control de la tensió arterial. En pacients que han rebut prèviament interferó-beta o acetat de glatiràmer, no cal període de rentat d'aquests fàrmacs; en el cas de tractament previ amb natalizumab o fingolimod, caldrà individualitzar, amb períodes recomanables de 1 a 3 mesos. Durant el tractament amb teriflunomida es realitzaran controls d'hemograma i bioquímica (incloent funció renal i hepàtica) cada quinze dies els primers sis mesos i posteriorment bimestrals (l'hemograma es pot fer bimestral d'entrada), i una RM anual per a control de lesions noves en T2 i lesions que realcen amb gadolini (o com a mínim després del primer any de tractament). S'ha d'instruir el pacient sobre les interaccions farmacològiques amb teriflunomida.



BIBLIOGRAFIA

1. Tallantyre E, Evangelou N, Constantinescu CS. *Spotlight on teriflunomide*. *Int MS J* 2008; 15: 62-8.
2. Tallantyre E, Evangelou N, Constantinescu CS. *Spotlight on teriflunomide*. *Int MS J* 2008; 15: 62-8.
3. Claussen MC, Korn T. *Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide*. *Clin Immunol* 2012; 142(1): 49-56.
4. Merrill JE, et al. *Teriflunomide reduces behavioral, electrophysiological, and histopathological deficits in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis*. *J Neurol* 2009; 256: 89-103.
5. O'Connor PW, et al. *A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses*. *Neurology* 2006; 66: 894-900.
6. Confavreux C, et al. *Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years*. *Mult Scler*. 2012 Sep;18(9):1278-1289.
7. Freedman MS, et al; *Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group and the MRI Analysis Center*. *Teriflunomide added to interferon- β in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial*. *Neurology*. 2012 Jun 5;78(23):1877-85
8. O'Connor P, et al; TEMSO Trial Group. *Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1293-303.
9. Miller AE, et al; *for the Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group*. *Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMPO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis*. *Mult Scler*. 2012 Nov;18(11):1625-32.
10. Wolinsky JS, et al; *Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMPO) Trial Group*. *Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide*. *Mult Scler*. 2013 Sep;19(10):1310-9.
11. Confavreux C, et al; *TOWER Trial Group*. *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):247-56.1).
12. Vermersch P, et al; *TENERE Trial Group*. *Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial*. *Mult Scler*. 2014 May;20(6):705-16.
13. Miller AE, et al; *TOPIC Study Group*. *Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Neurol*. 2014 Oct;13(10):977-86.
14. Bar-Or A, et al. *Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis*. *Neurology*. 2013 Aug 6;81(6):552-8.



8.

Dimetilfumarat

Autors

Dra. Olga Carmona

Hospital Josep Trueta i Parc Martí i Julià,
Girona

1

DIMETILFUMARAT, BG-12

DIMETILFUMARAT, BG-12 (TECFIDERA®)

Dimetilfumarat (DMF) és un derivat de l'àcid fumàric, amb un doble mecanisme d'acció: per una banda inhibeix les citoquines proinflamàtores (1) i per l'altra disminueix l'estrès oxidatiu amb l'activació de la via de transcripció del factor nuclear (derivat de l'eritroide 2) Nrf2. (2)

Estudis

La seva eficàcia clínica al tractament de l'esclerosi múltiple remitent - recurrent (EMRR) ha estat demostrada a dos estudis Fase III; prèviament, s'havia realitzat un estudi fase IIb en què havia demostrat la seva eficàcia en reduir l'activitat inflamatòria, mesurada per ressonància (3).

DEFINE (4, 5) és un estudi fase III multicèntric, doble cec, randomitzat, controlat amb placebo a dos anys, que va avaluar l'eficàcia i seguretat del DMF via oral a dues dosis (240 mg/12h i cada/8h) versus placebo (1:1:1) en un total de 1.234 pacients amb EMRR; es van incloure pacients amb EMRR per McDonald, de 18-55 anys, amb EDSS entre 0-5 i activitat clínica (almenys 1 brot en el darrer any) o radiològica (almenys 1 lesió captant de gadolini en una RM realitzada els sis mesos previs); els pacients podien ser naïve o pacients amb fracàs al tractament amb interferó o acetat de glatiràmer (40%)

Es va assolir l'objectiu primari amb reducció de la taxa anualitzada de brots a dos anys (0.17 per la dosi de 240 mg/12h i 0.19 per la dosi de 240 mg/8h) comparat amb placebo (0.36), representant una reducció relativa del 53 i 48% respectivament. La proporció de pacients amb progressió confirmada de la discapacitat va ser menor en els dos grups tractats amb DMF (16 i 18%) respecte placebo (27%), amb una reducció del risc relatiu del 36% ($p=0.01$).

Les dues dosis del fàrmac van demostrar també ser capaces de reduir el nombre de noves lesions captants de gadolini (90% i 73% respectivament) i de noves lesions a T2 (85% i 74%) als dos anys.



CONFIRM (6, 7) és un estudi d'ídèntiques característiques amb un comparador en fase oberta, l'acetat de glatiràmer (GA) que també va avaluar l'eficàcia i seguretat del DMF i del GA versus placebo (1:1:1:1) en un total de 1.430 pacients. L'estudi no es va dissenyar per mostrar superioritat/inferioritat respecte al comparador obert, el GA.

Paral·lelament a l'estudi DEFINE, les dues dosis de DMF van demostrar una reducció de la taxa anualitzada de brots als dos anys (0.22 i 0.20) respecte placebo (0.40), representant una reducció relativa del 44% i 51%. L'acetat de glatiràmer va reduir la taxa anualitzada de brots en un 29%. A nivell d'activitat radiològica els resultats van ser similars a l'estudi DEFINE demostrant una reducció de les lesions captants de gadolini (74% i 65% per les dues dosis de DMF i del 61% pels pacients amb GA) respecte placebo i de noves lesions en T2 (71% i 73% per DMF i 54% per GA) als dos anys ($p < 0.001$).

La progressió confirmada de la discapacitat no es va reduir significativament comparat amb placebo amb cap dels tres braços (reducció relativa del 21% i del 24% amb les dues dosis de DMF i del 7% amb GA) ($p = 0.25$, $p = 0.20$, $p = 0.70$), probablement degut al fet de que el grup placebo va presentar un comportament anormalment benigne.

En una anàlisi integrada dels dos estudis previs (8), ja pre-dissenyada, que incloïa 2.301 pacients randomitzats a les dues dosis de DMF (240 mg/12h i 240 mg/8h), el risc de progressió confirmada de la discapacitat als 6 mesos, fou del 29% i 32% respectivament respecte placebo, de forma significativa ($p = 0.0278$ i $p = 0.0177$).

Actualment està en marxa l'estudi ENDORSE, que inclou aquells pacients procedents dels estudis DEFINE i CONFIRM, que havien completat els dos anys d'estudi, mantenint les dosis de DMF assignades prèviament (240 mg/12h o 240 mg/8h) i re-randomitzant a les dues dosis (1:1) a aquells pacients que estaven amb placebo o acetat de glatiràmer, i que ens donarà informació sobre eficàcia i seguretat a cinc anys.

Seguretat

Els seus efectes adversos més freqüents són:

- Flushing o envermelliment facial
- Molèsties gastrointestinals: dolor abdominal, diarrees, nàusees, vòmits
- Pruit
- Proteinúria (reversible després de la retirada del fàrmac)
- Limfopènia (aproximadament del 30% del recompte limfocitari basal)
- Elevació de les transaminases; no s'ha observat cap cas de fallida hepàtica fulminant.

Als estudis descrits (un fase II i dos fase III), que inclouen més de 2.500 pacients tractats amb el fàrmac, no s'han descrit infeccions oportunistes greus ni augment de la freqüència de tumors.

A data d'avui, s'ha publicat quatre casos de Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) en una pacient de 54 anys, que no havia rebut tractament immusupressor prèviament i que havia presentat limfopènia severa en els darrers tres anys de tractament, sobre un total de 135.000 pacients tractats (9).

Per altra banda, s'han notificat 6 casos de LMP amb altres formulacions que contenen derivats de l'àcid fumàric, amb la indicació clínica de psoriasi a Alemanya i sobre un total de 220.000 pacients tractats; tot i que tots ells presentaven una limfopènia greu i provenien de tractaments amb altres immusupressors, la seva aparició obliga a una supervisió estricta d'aquesta infecció en la futura comercialització i ús a la pràctica clínica del DMF en pacients amb esclerosi múltiple (10,11, 12).

Recomanacions d'ús

Dimetil fumarat està aprovat pel tractament de l'Esclerosi Múltiple Remitent-Recurrent de pacients adults (majors de 18 anys) per la FDA el març del 2013 i per l'EMA el gener del 2014; des del 2005 està aprovat a l'Estat Espanyol amb la mateixa indicació.

No hi ha dades en pacients d'edat infantil ni en formes de primera brotada (CIS) o formes progressives, per recomanar-ne el seu ús.

Tot i que dimetil fumarat no ha mostrat augment de teratogènesis en els casos d'embaràs publicats durant els assajos clínics o postcomercialització en altres països, es recomana suspensió com a mínim 1 mes abans d'abandonar el mètode anticonceptiu habitualment utilitzat.

Es recomana iniciar el tractament, la primera setmana amb dosis de 120 mg/12h via oral, amb aliments, i després passar a la dosis de 240 mg/12h v.o.

En el cas de flushing o efectes adversos gastro-intestinals es pot reduir a la dosi inicial durant 1 mes, per després tornar a pujar a la dosi establerta de 240 mg/12h v.o.

La major incidència d'aquests efectes secundaris es dona el primer mes i després solen millorar en la gran majoria de pacients

El flushing es pot tractar amb dosis baixes d'aspirina (AAS 300 mg) durant un període curt de temps

Es recomana control analític (hemograma i funció renal/hepàtica) abans de l'inici del fàrmac i posteriorment cada 3 mesos, així com també anàlisi d'orina amb control de proteinúria.



En cas de canvi de tractament, cal tenir en compte diversos aspectes:

- El dimetilfumarat s'elimina a les 24 hores, tot i que la normalització del nombre de limfòcits es pot diferir fins als 4 mesos.
- L'efecte clínic del dimetilfumarat és evident als 3 mesos de tractament
- Per l'experiència dels estudis fase III, en què aproximadament un 35% dels pacients, provenien de fàrmacs de primera línia (interferó o acetat de glatiràmer) no es recomana un període de rentat (washout) específic.
- No es té suficient evidència per recomanar un període de rentat d'aquells pacients que provenen de Natalizumab (Tysabri®), donat que només un 2% dels pacients dels estudis fase III, provenien d'aquesta teràpia; pel canvi amb altres fàrmacs, habitualment es recomana un període de com a mínim 3 mesos, a considerar riscos - beneficis en funció de l'activitat clínic del pacient.

El seu bon perfil de seguretat i les dades d'eficàcia, posicionen al fàrmac com a tractament de primera línia o bé, en aquells pacients que tenen efectes adversos als tractaments habituals de primera línia (interferons i acetat de glatiràmer) o fallida a aquests tractaments.

2

RESUM - IDEES CLAU

- DMF ha mostrat la seva eficàcia clínic en la reducció de la taxa anualitzada de brots (al voltant del 50%) i de l'activitat inflamatòria per RM a dos anys, en pacients naïve i pacients amb manca de resposta als tractaments de primera línia (interferons i GA).
- DMF ha demostrat la capacitat de frenar la progressió de la discapacitat en un dels dos estudis fase III (DEFINE) respecte placebo.
- DMF és un fàrmac amb un bon nivell de seguretat als dos anys, que no requereix monitoritzacions específiques, més enllà de controls analítics periòdics i vigilància amb ressonància magnètica, donada l'aparició de 4 casos de LMP.
- El flushing i els efectes gastrointestinals són els efectes adversos més freqüents, amb major incidència durant el primer mes de tractament.

BIBLIOGRAFIA

1. Gerdes S, Shakery K, Mrowietz U. *Dimethylfumarate inhibits nuclear binding of nuclear factor kappa B but not of nuclear factor of activated T cells and CCAAT/enhancer binding protein beta in activated human T cells.* Br J Dermatol 156 (5), 838-842 (2007)
2. Satoh T, Harada N, Hosoya T, Tohyama K, Yamamoto M, Itoh K. *Keap1/Nrf2 system regulates neuronal survival as revealed through study of keap1 gene-knockout mice.* Biochem Biophys Res Commun. 380 (2), 298-302 (2009)
3. Kappos L, Gold R, Miller DH et al for the BG-12 Phase IIb Study Investigators. *Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study.* Lancet (372) 1463-72 (2008).
4. Gold R, Kappos L, Arnold DL et al for the DEFINE Study Investigators. *Placebo-controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis.* N Eng J Med 367 (12): 1098-1107. (2012)
5. Bar-Or A, Gold R, Kappos L et al. *Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analysis of the DEFINE study.* J Neurol (360): 2297-2305. (2013)
6. Fox RJ, Miller DH, Theodore Phillips J et al for the CONFIRM Study Investigators. *Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiràmer in Multiple Sclerosis.* N Eng J Med 367 (12):1087-1097 (2012)
7. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH et al. *Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study.* J Neurol 260:2286-2296 (2013).
8. Vigiotta V, Miller D, Amit Bar-Or et al. *Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials.* Ann of Clin and Trans Neurology (2014)
9. Rosenkranz T. N Engl J Med 372:15:1476-1478 (2015).
10. Ermis van Oosten V. N Eng J Med 368:17:1657-1660. (2015).
11. Hoepner R. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. (2015).
12. Nieuwkamp DJ. N Eng J Med 372:15:1474-1475. (2015).
13. Lee De-Hyung, Stangel M, Gold R and Linker RA. *The fumaric acid ester BG-12: a new option in MS therapy.* Expert Rev Neurother; 13 (8):951-8 (2013)
14. European Medicines Agency. *TECFIDERA® (dimethyl fumarate). Summary of Product Characteristics.* Feb 2014.



9.

Interferó Beta 1 a pegilat

Autors

Dra. Ester Moral
Hospital Moisès Broggi
Sant Joan Despí

1 INTRODUCCIÓ

Els interferons (IFN) són immunomoduladors que han demostrat ser útils i segurs en el tractament a llarg termini de l'Esclerosi Múltiple (EM).

La freqüència de l'administració dels diferents interferons disponibles al mercat, varia entre dies alterns i 1 cop per setmana.

El procés de pegilació d'Interferó Beta 1 a Intramuscular (IM) es va desenvolupar per obtenir una molècula més estable en el temps que mantingués l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat demostrada per IFN Beta 1 a amb una menor freqüència d'administració, que pogués permetre reduir dosis i freqüència d'administració i millorar l'adherència del pacient al tractament.

El procés de pegilació consisteix en adherir a la molècula d'Interferó Beta 1 a un grup alfa amino a l'extrem amino-àcid N terminal, resultant una molècula de 45 KDa. El mecanisme d'acció no es coneix del tot, tot i que s'assumeix similar a la de l'IFN beta 1 a IM potenciant la regulació de citoquines antiinflamatòries i regulant a la baixa les proinflamatòries.

Es van provar diferents dosis d'IFN així com la presentació intramuscular i subcutània (s.c) en els assajos inicials, triant finalment la de 125 micrograms per via subcutània en demostrar ser equivalents ambdues vies d'administració i ser aquesta la dosi que mantenia una major eficàcia clínica amb efectes secundaris equiparables als presentats amb IFN Beta 1 a IM 30 micrograms/setmana.



2

ESTUDIS

L'eficàcia i tolerabilitat del PegIFN Beta 1 a va quedar demostrada a l'estudi ADVANCE; es tracta d'un estudi fase III que va incloure gairebé 1.500 pacients dissenyat a 2 anys¹⁻³.

Durant el primer any els pacients van ser randomitzats a 3 branques de tractament (uns 500 pacients per branca); a una d'elles els pacients rebien tractament amb 125 micrograms de PegIFN Beta 1 a S.C cada 2 setmanes, a la segona branca 125 micrograms de PegIFN Beta 1 a S.C cada 4 setmanes i a la tercera branca els pacients rebien placebo.

Durant el segon any es mantenien les dues primeres branques de tractament, mentre que els pacients que durant el primer any havien rebut placebo eren randomitzats aleatòriament al 50% per rebre PegIFN Beta 1 a S.C cada 2 o 4 setmanes respectivament.

Es tractava de pacients actius, requerint els criteris d'inclusió de l'estudi haver presentat almenys 2 brots en els darrers 3 anys, un d'ells en els darrers dotze mesos previs. Entre un 35-40% dels pacients havien rebut algun tractament immunomodulador prèviament (IFN o acetat de gadoliner).

L'estudi implicava la realització de RM cranial basal, a les 24, 48 i 96 setmanes respectivament.

L'objectiu primari al primer any era la reducció de la taxa anualitzada de brots comparada amb el grup placebo.

Com objectius secundaris durant el primer any es van incloure: nº de lesions noves o que augmentaven la mida en T2, proporció de pacients que van presentar brots durant el primer any i la no progressió de la discapacitat a les 12 setmanes.

Més del 85% dels pacients van completar el primer any de seguiment.

La reducció anual de la taxa de brots va ser significativa a les dues branques de tractament comparat amb placebo, essent d'un 36% en el grup que rebia PegIFN Beta 1 a S.C cada 2 setmanes i del 28% en el grup que rebia el tractament cada 4 setmanes.

La reducció de la progressió de la discapacitat a les 24 setmanes va ser únicament significativa en el grup que rebia tractament cada 2 setmanes, del 54% comparat amb el grup placebo.

La reducció d'aparició de noves lesions a T2 o de captacions de gadoliner a l'any va ser significatiu a ambdós braços de tractament actiu, però significativament més alt al grup que rebia PegIFN Beta 1 a S.C cada 2 setmanes comparat amb el grup que rebia tractament cada 4 setmanes (67% vs 28% reducció de noves lesions en T2, i

86 vs 36% l'aparició de lesions captants de gadoliner).

És a dir que en finalitzar el primer any, ja es podien observar uns resultats clarament favorables cap al grup que rebia tractament actiu cada 2 setmanes.

Els resultats favorables es mantenien a 2 anys essent significativament millors al grup que rebia tractament cada 2 setmanes i observant-se una tendència favorable cap al grup que havia començat tractament actiu des del primer any respecte a l'inici tardà (37% de reducció de la taxa anualitzada de brots en el grup tractat cada 2 setmanes des del principi, en relació al que iniciava tractament actiu el segon any).

Val a dir que durant el segon any s'observà encara més la tendència a disminuir la taxa anualitzada de brots respecte al primer any en els pacients que havien rebut tractament des de l'inici i el mateix fenomen es va objectivar a les mesures radiològiques.

3

SEGURETAT

Respecte al perfil de seguretat del fàrmac^{1,3}, en general els efectes adversos eren superposables als de l'IFN beta 1 a IM incloent sobretot l'eritema al punt d'injecció i la síndrome pseudogripal. Al final del primer any el 50% de pacients no van referir flu like. Dels que van referir presentar-lo, el 90% el van classificar com lleu/moderat. Menys d'un 1% de pacients van discontinuar l'estudi a causa d'aquest símptoma.

Respecte als paràmetres analítics:

- Menys de l'1% dels pacients en ambdues dosis van presentar limfopènia significativa ($<0.5 \times 10^9/L$)
- Respecte a l'elevació de transaminases a les 3 branques de tractament (incloent el braç que rebia placebo durant el primer any) menys de l'1% van presentar una elevació de 3 vegades el valor normal de les mateixes.

Els resultats de seguretat es van mantenir el primer i segon any de tractament. Respecte a la comparació de les dues dosis de tractament la presència d'efectes adversos greus i discontinuacions de tractaments van ser similars en ambdós grups.

Per tots aquests motius, l'IFN beta 1 a S.C administrat cada 2 setmanes, es perfila com una bona alternativa dins els tractaments per l'EM no agressiva, amb un bon perfil d'eficàcia i seguretat i la comoditat de poder ser autoadministrat cada 2 setmanes⁴.



4

RECOMANACIONS D' ÚS

Es recomana un escalat de dosi a l'inici del tractament, iniciant la primera dosi amb 63 micrograms, la segona dosi a les dues setmanes amb 94 micrograms i dues setmanes després, assolir la dosi completa de 125 micrograms⁴.

No hi ha dades sobre el seu ús en població infantil o en la síndrome clínica aïllada. Tampoc disposem de dades sobre els efectes del fàrmac durant l'embaràs pel que es recomana la seva suspensió si existeix intenció de gestació⁴.

No cal ajustar la dosi del fàrmac en pacients amb insuficiència renal.

Es recomana fer un seguiment estret a aquells pacients amb insuficiència hepàtica greu si necessiten iniciar el fàrmac⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Calabresi P, Keiseier B, Arnold D.et al. *Pegylated interferón beta 1a for relapsing – remitting Multiple Sclerosis (ADVANCE): a randomized, phase 3, double blind study*. Lancet Neurol. May 2014
2. Calabresi P, Deykin A, , Arnold D.et al. *Analysis of 2 year clinical efficacy and safety of peg interferón beta 1a in patients with relapsing – remitting Multiple Sclerosis: data from the pivotal phase 3 ADVANCE Study*. Poster at 2014 AAN
3. Giovannoni G, Southam E, Waubant E. *Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in Multiple Sclerosis: tolerability and adherence*. Multiple Sclerosis Jan 2012
4. Fichera técnica Plegridy



10.

Natalizumab

Autors

Dr. Luis Brieva

Hospital Arnau de Vilanova. Lleida

1 INTRODUCCIÓ

Mecanisme d'acció

Natalizumab (NTZ), un anticòs monoclonal recombinant humanitzat amb una estructura IgG4 que inhibeix selectivament la interacció de la integrina alfa-4-beta-1 dels leucòcits mononuclears amb el seu receptor anàleg, la molècula d'adhesió de cèl·lules vasculares -1 present en l'endoteli de la barrera hematoencefàlica¹.

2 EVIDÈNCIA CLÍNICA

Dades d'eficàcia de Natalizumab

Els 2 assaigs fase III en els que NTZ va ser avaluat pel tractament de la EMRR, anomenats amb els acrònims AFFIRM i SENTINEL, presentaven un disseny similar^{2,3}. En l'estudi SENTINEL s'exigia, com a criteri addicional, que els pacients haguessin rebut tractament amb IFNβ-

1a durant com a mínim 12 mesos abans de l'aleatorització³. En ambdós assajos es va comparar l'eficàcia i seguretat de NTZ 300 mg administrat i.v. cada 4 setmanes enfront el placebo. En l'estudi SENTINEL tots els participants van rebre a més a més tractament amb IFNβ-1a 30mg administrat per via intramuscular cada setmana.

La proporció de pacients lliures de brots durant els 2 anys en els estudis AFFIRM i SENTINEL va ser del 67 i el 54% en els grups de NTZ, enfront al 41 i el 32% en els grups control, respectivament ($p < 0,001$). El segon objectiu primari, la probabilitat acumulada de progressió de la discapacitat als 2 anys, també va ser significativament menor en els grups de NTZ, amb una disminució del risc de progressió de discapacitat enfront el placebo del 42 i el 24%^{20,21}.

En ambdós assajos NTZ va reduir el número de lesions noves o creixents hiperintenses en seqüències ponderades en T2 en un 83% enfront el placebo ($p < 0,001$), i entre el 89 i el 92% el número de lesions captants de gadolini en seqüències ponderades en T1 ($p < 0,001$) després de 2 anys de tractament^{2,3}. En l'estudi AFFIRM, el tractament amb NTZ es va associar a més a més amb una disminució del 76% en el número de lesions noves hipointenses en seqüències ponderades en T1 respecte al grup placebo ($p < 0,001$)⁴.



Una anàlisi post hoc en pacients de l'estudi AFFIRM avaluà la capacitat de NTZ per arribar a una resposta clínica i radiològica completa. Una proporció significativament més gran de pacients tractats amb NTZ es va trobar lliure d'activitat clínica (el 64 enfront el 39%; $p < 0,0001$), lliure d'activitat radiològica (el 58 enfront el 14%; $p < 0,0001$) i lliure d'activitat de la malaltia (el 37 enfront el 7%; $p < 0,0001$) en comparació amb el grup placebo durant els 2 anys que va durar l'assaig⁵.

En els pacients amb EMRR molt activa (definida per 2 o més brots en l'any anterior a l'estudi i la presència de com a mínim 1 lesió captant de gadolini) de l'estudi AFFIRM, NTZ va reduir el risc acumulat de progressió de la discapacitat confirmada a les 24 setmanes en un 64% enfront al placebo ($p = 0,008$), i la taxa anualitzada de brots en un 81% ($p < 0,001$), durant els 2 anys de tractament. En l'estudi SENTINEL, la teràpia combinada amb NTZ i IFNb-1a també es va reduir el risc acumulat de progressió de la discapacitat confirmada a les 24 setmanes en un 58% enfront a IFN b-1a i placebo ($p = 0,038$), i la taxa anualitzada de brots en un 76% ($p < 0,001$) en el mateix tipus de pacients⁶.

En l'estudi TOP (Tysabri Observational Program) de pràctica clínica habitual s'observa que el NTZ va tenir un efecte més gran sobre la reducció de la taxa anualitzada de brots (TAB) en aquells pacients que van iniciar el tractament amb una EDSS basal $< 3,0$ ($p < 0,0001$)⁷. Igualment s'observa una reducció significativament més gran de la TAB per aquells pacients amb un nombre de brots ≤ 1 en l'any previ a NTZ (TAB = 0,23), enfront als que van tenir un nombre de brots més gran (TAB = 0,28; $p < 0,0001$). En la mateixa línia, en aquest estudi s'ha vist que el NTZ es més efectiu en la reducció de la TAB en pacients «de novo» que en pacients que van rebre tractament previ amb un o més tractaments modificadors de la malaltia.

Aquests estudis, així com d'altres que han demostrat que el canvi a NTZ es més efectiu que el canvi entre immunomoduladors^{8,9,10}, donen suport a la conveniència del tractament més aviat amb NTZ, enfront a una utilització més tardana com a teràpia de rescat.

3 RECOMANACIONS D'ÚS

Indicacions de Natalizumab en Esclerosi Múltiple

Donat que hi ha informes que notificaven l'aparició de casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) en pacients tractats amb NTZ, s'ha restringit el seu ús a pacient amb EMRR amb elevada activitat, malgrat el tractament amb IFN i amb formes d'EMRR greu d'evolució ràpida. El NTZ (Tysabri®) està indicat per l'EMA i la "Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios" per el tractament de l'EMRR en 2 grups de pacients¹¹:

1. Pacients adults de 18 anys d'edat o més grans amb elevada activitat de la malaltia, malgrat el tractament amb un interferó beta o amb acetat de glatiràmer. Aquests pacients poden definir-se com els que no han respòs a un curs complet i adequat (normalment un any de tractament com a mínim) d'un interferó beta o de l'acetat de glatiràmer. Els pacients han d'haver tingut com a mínim una recidiva durant l'any anterior mentre rebien la teràpia, i tenir com a mínim 9 lesions hiperintenses en T2 en la RM cerebral o com a mínim una lesió realçada amb gadolini. Els pacients «no responedors» poden definir-se també com els que presenten una taxa de recidiva igual o més gran, o recidives greus actives, en comparació amb l'any anterior.

2. Pacients adults de 18 anys d'edat o més grans amb EMRR greu d'evolució ràpida definida per 2 o més recidives incapacitants en un any, i amb una o més lesions realçades amb gadolini en la RM cerebral o un increment significatiu de la càrrega lesional en T2 en comparació amb una RM anterior recent.

Immunogenicitat de Natalizumab

En l'estudi AFFIRM, NTZ va induir la formació d'anticossos en el 9% dels pacients: el 6% va ser persistentment positiu i el 3% transitòriament positiu (una única determinació positiva).

En ambdós assaigs, l'existència d'anticossos anti-NTZ es va detectà dins de les primeres 12 setmanes de tractament i la seva presència es va relacionar amb una disminució en la concentració sèrica de NTZ i una reducció en la seva eficàcia clínica i radiològica.

4 SEGURETAT

Esdeveniments adversos

Els esdeveniments adversos comunicats amb NTZ amb una incidència 0,5% superior a placebo varen ser: cefalea, marejos, vòmits, nàusees, artràlgies, infecció del tracte urinari, nasofaringitis, tremolors, febre, fatiga, urticària i reaccions d'hipersensibilitat¹².

Les reaccions a la perfusió son qualsevol esdeveniment advers succeït durant la perfusió d'1 h de durada o en el curs de l'hora següent, més freqüents comunicades en pacients tractats amb NTZ varen ser cefalea, mareig, nàusees, tremolors i urticària.

Poden succeir reaccions d'hipersensibilitat (urticària acompanyada o no d'altres símptomes a l'hora durant o després de la perfusió de NTZ) que van succeir en el



4% dels pacients de l'AFFIRM essent el període de més risc entre la primera i la setena perfusió, sobre tot durant la segona. Aquest tipus de reaccions tracta d'un mecanisme d'hipersensibilitat tipus III i sembla respondre adequadament al tractament amb adrenalina, antihistamínics i corticosteroides. S'ha de suspendre el fàrmac permanentment en els pacients que hagin presentat una reacció d'hipersensibilitat amb anticossos anti-NTZ persistentment positius. En opinió d'alguns autors, si no es detecten anticossos, el pretractament amb antihistamínics i corticosteroides i la reducció de la velocitat de perfusió podrien ser suficients per controlar els símptomes¹³.

El NTZ és un fàrmac ben tolerat i segur. S'ha associat amb un increment en les concentracions plasmàtiques de limfòcits, monòcits, eosinòfils i basòfils sense manifestació clínica i es reversible al suspendre el tractament. Fora de l'assaig clínic s'ha comunicat diversos casos de dany hepàtic clínicament rellevant. Es recomana la monitorització continuada de la funció hepàtica i suspendre el tractament en cas que es presentin reaccions significatives¹⁴.

Les dades disponibles actualment son insuficients per determinar si el fàrmac pot incrementar el risc de melanoma o limfoma cerebral primari al marge dels casos aïllats que hi ha hagut.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

L'any 2005, NTZ es va retirar del mercat voluntàriament després de l'aparició de dos casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) en l'extensió de seguiment de l'assaig SENTINEL, i un tercer cas de LMP en un pacient amb malaltia de Crohn que també estava participant en un assaig amb NTZ. L'any 2006 es va tornar a introduir en el mercat juntament amb un Pla de Gestió Global del Risc, que als EE.UU es va anomenar TOUCH i a la resta del món TYGRIS.

Fins el 30 de setembre de 2014, aproximadament 132.600 pacients van rebre NTZ en el post-comercialització en tot el món¹⁵. Fins el 3 de desembre de 2014, la incidència global mundial de LMP en pacients tractats amb NTZ és de 3,78 per cada 1.000 pacients (IC del 95%: 3,46 a 4,12 per cada 1.000 pacients). El 77% dels pacients estan vius amb diferents nivells de discapacitat i el 23% dels pacients han mort. El número de dosis abans del diagnòstic de LMP va oscil·lar entre 8 i 92 dosis; aproximadament el 15% dels pacients tenien entre 1 i 24 dosis i 85% més de 24 dosis en el moment del diagnòstic de LMP. La durada mitjana de la dosificació de NTZ en el moment del diagnòstic de LMP va ser de 44 mesos.

El diagnòstic de la LMP es basa en la clínica, la imatge per RM i l'evidència patològica i/o virològica del virus JC¹⁶.

Entre les característiques clíniques més comunes de la LMP per NTZ, la presència dels símptomes cognitius i conductuals (més d'un 50%), a més de debilitat, alteracions al caminar i dèficits del camp visual, en més del 40% dels casos.

Pel que fa a les característiques de neuroimatge de LMP associada amb NTZ, les lesions son generalment grans (>3 cm), subcorticals, hiperintenses en seqüències T2 / FLAIR (que ofereixen la més alta sensibilitat) i hipointenses en T1. En la majoria dels casos, les lesions son monofocals i localitzades en els lòbuls frontals, de vores ben delimitades vers la cotna i mal definits traços cap a la substància blanca. Fins el 40% d'aquestes lesions es poden realçar amb gadolini¹⁷. Les seqüències de difusió també poden ajudar a detectar lesions primerenques de LMP, que solen ser també hiperintenses. Conforme passa el temps i la lesió de LMP creix, es pot apreciar un anell hiperintens en els límits de la lesió^{16,17}.

El 50-60% de la població ha estat en contacte amb el VJC, que queda dipositat en el ronyó i es pot eliminar per l'orina. La forma de VJC detectada en l'orina d'individus sans (arquetip) difereix de la forma patògena del VJC (neurotròfic) que ha estat aïllat en el cervell i LCR dels casos de LMP. La forma arquetip del VJC pot mutar dins dels òrgans limfoides i entrar en el cervell, on pot causar LMP en pacients predisposats (immunodeprimits).

S'han trobat que els pacients tractats amb NTZ que desenvolupen LMP tenien notablement baixos (fins a 9 vegades) els nivells de L-selectina (CD62L) que expressaven les cèl·lules T CD4 entre 4 i 26 mesos abans del diagnòstic de LMP¹⁸.

Actualment, l'estratègia per quantificar el risc de LMP individual inclou la determinació en sèrum d'anticossos anti-VJC que classifica als pacients com seropositius (contacte previ amb el virus) o seronegatius juntament amb la durada del tractament NTZ¹⁹ (major risc si > 24 dosis) i l'ús d'immunosupressors amb anterioritat al tractament amb NTZ. Ni el tipus d'immunosupressor ni la durada del tractament s'ha relacionat amb la possibilitat de desenvolupar LMP per NTZ.

La incidència de LMP en pacients seropositius a VJC va de 1/85 a 1/454 amb major freqüència en aquells que han pres immunosupressors prèviament²⁰.

L'índex d'anticossos anti-JCV reflecteix els títols d'anticossos expressats en una escala logarítmica. Els pacients seronegatius per VJC segueixen en risc de desenvolupar LMP donada la possibilitat d'un resultat fals negatiu o d'una futura infecció per VJC. El percentatge de falsos negatius va entre 25%²¹ y 35%²². La taxa de seroconversió (passar d'anti-VJC negatius a anti-VJC positius) és de 3 a 8 % anual. L'estat serològic d'alguns pacients pot canviar de forma intermitent. A efectes de l'avaluació del risc, un pacient amb presència d'anticossos anti-VJC en qualsevol moment es considera positiu sempre encara que es negativitzi.

La recomanació actual inclou la determinació en sèrum d'anticossos anti-VJC abans de començar el tractament amb NTZ. Si és negativa, es recomana repetir-la cada 6 mesos, en especial si els pacients han rebut més de 24 infusions mensuals de NTZ. Tanmateix els pacients anti-VJC positius amb índex baix, precisarien d'una determinació periòdica de l'índex d'anticossos per confirmar que mantenen aquesta condició²³.



Quan es van analitzar mostres de sang de pacients almenys 6 mesos abans del diagnòstic de LMP i es van comparar amb altres pacients seropositius que no van desenvolupar LMP l'índex d'anticossos anti-JCV, es va associar significativament amb el risc de LMP. Els autors van detectar un punt de tall per l'índex d'anticossos d'1,5 per sobre del qual el risc de LMP era significativament més gran en pacients que havien rebut NTZ durant més de 2 anys, i no tenien història prèvia d'immunosupressió²⁴.

Després de 2 anys de tractament amb NTZ, si hi ha una història prèvia de la immunosupressió s'ha de valorar la supressió del tractament amb NTZ. Passats els 2 anys, en pacients seropositius per VJC i especialment si l'índex d'anticossos anti-VJC es > 1,5 el metge ha d'avaluar els riscos i beneficis del tractament amb NTZ i discutir-ho amb el pacient. S'ha de considerar la retirada de Natalizumab després de 24 dosis només si el risc de LMP sobrepassa el risc de discontinuar el tractament²⁵.

Els pacients que abandonen el tractament amb NTZ han de ser monitoritzats com a mínim 6 mesos després de la retirada per la possibilitat de desenvolupar LMP en aquest període²⁶.

Pel que fa a vigilància per ressonància magnètica es proposa control anual pels pacients seronegatius. Pels pacients seropositius i > 2 anys de tractament amb NTZ es proposa una RM cranial freqüent, cada 3 mesos si l'índex > 1,5 i cada 6 mesos si < 1,5 amb seqüències T2/FLAIR i difusió i RM anual per la resta de pacients tractats amb NTZ.

La demostració d'ADN del VJC en el LCR juntament amb característiques clíniques i radiològiques típiques de la LMP és acceptable per diagnosticar aquesta malaltia, sense necessitar una biòpsia cerebral²⁷.

Davant la sospita de LMP per les característiques clíniques descrites o la presència de signes suggestius en la RM cranial, s'ha de practicar una punció lumbar i estudi PCR per virus JC en el líquid cefaloraquídi en un laboratori que garanteixi una detecció d'una càrrega viral baixa en LCR. Si resulta negatiu s'ha de considerar el diagnòstic diferencial amb vasculitis, encefalopatia posterior reversible, encefalitis per varicel·la, tumors, etc. Si persisteix el dubte s'ha de considerar la biòpsia de la lesió cerebral.

Quan el quadre clínic és molt indicatiu de LMP, encara que la ressonància magnètica no ho suggereixi o la PCR en LCR no detecti genoma del VJC, ha de persistir la sospita, suspendre el tractament amb NTZ i repetir la RM i l'anàlisi del LCR en pocs dies²⁸.

Tan aviat como es confirmi el diagnòstic de LMP, s'ha de suspendre el tractament amb NTZ i realitzar una plasmafèresi amb intercanvi d'1,5 litres (5-8 recanvis plasmàtics)²⁹. La plasmafèresi redueix les concentracions plasmàtiques de NTZ en un 92% després de 3 recanvis d'1,5 volums de plasma. No obstant, la saturació de la integrina alfa 4 es pot no reduir de manera paral·lela. És menester 5 recanvis d'1,5 volums de plasma en dies alterns per reduir les concentracions de NTZ per sota d'1mg/ml i la saturació de la integrina alfa 4 per sota del 50% en el 95% dels pacients²⁸.

No hi ha tractament específic de la LMP. Es valorarà el tractament amb corticoides si es produeix la síndrome un reconstitució autoimmune que posa en risc al pacient i valorar la profilaxi amb antiepileptics.

El diagnòstic precoç i el tractament clínic agressiu de la LMP s'associen amb un millor pronòstic. Els factors associats amb una major supervivència després de LMP son³⁰:

- Una menor edat en el moment del diagnòstic;
- Menys discapacitat funcional prèvia al diagnòstic;
- Baixa càrrega viral VJC en LCR;
- LMP focal per RM en el moment del diagnòstic.
- LMP asimptomàtica (trobada radiològica en la monitorització).

5

SITUACIONS ESPECIALS

Síndrome de reconstitució autoimmune (IRIS)

Després de la retirada de NTZ amb plasmafèresi per LMP es pot produir una síndrome de reconstitució autoimmune (IRIS) que s'ha definit com un deteriorament paradoxal en l'estat clínic provocat per la recuperació del sistema immune que és responsable d'una reacció inflamatòria en el lloc d'una infecció preexistent³¹. L'IRIS es caracteritza per un empitjorament de les manifestacions clíniques produïdes per la infecció oportunista subjacent, en aquest cas LMP, com a resultat d'una reacció inflamatòria local per augment del tràfic del limfòcits dins del sistema nerviós central després de la disminució brusca de la concentració de NTZ. Generalment succeeix al voltant de quatre setmanes després de la plasmafèresi tot i que pot aparèixer abans. Si s'ha retirat NTZ sense plasmafèresi l'IRIS es pot enrederir fins tres mesos. Se sol acompanyar de captació de gadolini en el lloc de la LMP. El deteriorament neurològic que es produeix pot conduir a una discapacitat greu o a la mort. S'han descrit casos d'IRIS al retirar NTZ sense LMP subjacent i que poden simular-la³².

No hi ha protocol de tractament de l'IRIS ben establert, però una revisió dels primers 28 casos post-comercialització va revelar que la teràpia amb corticoides a dosis altes, 1 gram de Metilprednisolona intravenosa diària durant 5 dies, seguit d'una pauta oral descendent amb freqüència es tradueix en una milloria clínica. La durada d'IRIS és incerta, però en molts casos, hi va haver la necessitat de cursos repetits de corticoides intravenosos, el que suggereix que l'IRIS persisteix durant almenys alguns mesos³³.



Reactivació de l'EM després de la retirada de NTZ

L'exacerbació greu de la malaltia, coneguda com «efecte rebot», s'entén com un augment important de l'activitat clinicorradiològica després de deixar el tractament, que és superior a l'activitat basal del pacient abans d'iniciar NTZ. El rebot podria explicar-se perquè en la sang hi ha un augment de limfòcits activats i citocines proinflamatòries que al retirar el natalizumab passarien la BHE³⁴.

El més gran estudi realitzat al respecte és una anàlisi retrospectiva dels pacients procedents dels assajos AFFIRM, SENTINEL i GLANCE (n = 1.866), amb un seguiment de 8 mesos després de la interrupció del tractament³⁵. De l'estudi es conclou que la majoria dels pacients experimenten un retorn de l'activitat basal. Però el subanàlisi dels pacients que tenien alta activitat, definits com els que tenien ≥ 2 brots en l'any previ a l'administració del NTZ i una lesió Gd+, mostra que en aquests pacients el retorn de l'activitat va ser més ràpid i més greu. Un estudi recentment presentat (n = 105) descriu l'existència d'una exacerbació greu de la malaltia en un 10% dels pacients, i la correlaciona amb una major TAB i activitat en RM (Gd+) en l'any anterior³⁶.

S'ha descrit que la major activitat inflammatòria després de la interrupció de NTZ succeeix amb més freqüència en els pacients més joves, amb menys infusions de NTZ abans d'interrompre NTZ, aquells que presentaven una major activitat inflammatòria abans d'iniciar el tractament i en pacients refractaris a múltiples teràpies abans del NTZ.

En reprendre el tractament amb NTZ en aquests pacients es va controlar l'activitat inflammatòria en tots ells³⁷.

No s'ha demostrat que cap tractament garanteixi el control del rebot de l'activitat. S'ha estudiat aquest fenomen de rebot de forma prospectiva, randomitzada i aleatoritzant la retirada de Natalizumab a tres braços: Natalizumab, placebo i altres tractaments (interferó-beta, glatiràmer acetat o metilprednisolona). Cap dels pacients que continuaren amb NTZ van presentar activitat per ressonància en tant que si ho van fer el 46% dels que van canviar a placebo i el 40% del grup d'altres tractaments. Després de 24 setmanes de seguiment el 4% dels pacients que van continuar amb Natalizumab van presentar brots mentre ho van fer el 19% de la resta³⁸. Fingolimod pot ser lleugerament més efectiu que els immunomoduladors en aquests casos^{39,40}. També pot ser beneficiós avançar l'inici de Fingolimod a menys dels 3 mesos de rentat post natalizumab, alguns treballs proposen 8 setmanes⁴¹ o fins i tot menys^{25,42}.

Natalizumab s'ha de retirar durant l'embaràs. Algunes dones amb elevada activitat de la seva EM han estat tractades amb NTZ durant el tercer trimestre de la gestació produint-se alteracions hematològiques moderades en 10 dels 13 fills estudiats concretament trombocitopènia i anèmia⁴³.

Períodes de rentat abans i després de Natalizumab

El pas d'Interferó o Glatiràmer Acetat a Natalizumab es pot fer sense període de rentat. En el cas de Dimetilfumarat o Teriflunomida no hi ha dades suficients que determinin si es precisa període de rentat abans de Natalizumab però sembla convenient en ambdós casos que les xifres de limfòcits i els paràmetres de funció hepàtica estiguin en rangs normals. En el cas de teriflunomida es pot utilitzar el rentat ràpid amb Colestiramina o carbó activat.

S'ha proposat un període de rentat de 3 a 6 mesos per als pacients amb EM que han rebut immunosupressors abans d'iniciar Natalizumab⁴⁴. Els pacients tractats amb immunosupressors d'acció prolongada (es a dir, alemtuzumab, cladribina, mitoxantrona, rituximab) poden requerir un període de rentat més llarg: almenys d'1 any.

L'efecte biològic de NTZ sobre el recompte total i subpoblacions de limfòcits es restableix en 3-4 mesos, un període de temps similar a la reactivació per RM després de la darrera dosi de Natalizumab.

Hi ha poques dades respecte al període de rentat de Natalizumab per iniciar Teriflunomida o Fumarato. La utilització d'aquets fàrmacs poc després de la interrupció de Natalizumab pot donar lloc a un efecte immunosupressor additiu. Teriflunomida i Fumarato no actuen d'immediat ni de forma tan dràstica sobre els limfòcits com ho fa Fingolimod de manera que no hi ha cap raó per pensar que l'interval s'hagi de prolongar en general a l'admetre'l per al canvi de NTZ a Fingolimod: 1 a 3 mesos. Cada cas s'ha de considerar individualment.

En el cas de retirada per risc de LMP es pot fer una RM cranial poques setmanes després de retirar el NTZ per descartarla abans d'iniciar el nou tractament.

6

CONCLUSIONS

- Natalizumab és altament eficaç amb elevat percentatge de pacients lliures d'activitat i una significativa proporció d'ells que milloren la discapacitat.
- Els anticossos neutralitzants redueixen l'eficàcia i causen reaccions d'infusió.
- No causa immunosupressió generalitzada però redueix la vigilància en el SNC amb augment del risc de LMP. Aquest risc es pot estratificar i monitoritzar.
- Es pot retirar ràpidament amb plasmafèresi en cas necessari.



- La seva retirada pot causar efecte rebot amb augment de l'activitat de la malaltia.
- No es recomana durant l'embaràs.
- No s'ha associat a autoimmunitat ni desenvolupament de malignitat.

Taula 1. Estimació de risc de LMP per cada 1.000 pacients anti-JCV + en funció de la durada del tractament amb Natalizumab (sense utilitzar immunosupressors amb anterioritat)

Índex Ac. anti VJC	1-24 mesos	25-48 mesos	48-72 mesos
≤ 0.9	0.1 (0-0.15)	0.3 (0-1.28)	0.4 (0-1.25)
≤ 1.1	0.1 (0-0.23)	0.7 (0-1.85)	0.7 (0-1.98)
≤ 1.3	0.1 (0-0.28)	1.0 (0-2.38)	1.2 (0-2.56)
≤ 1.5	0.1 (0-0.30)	1.2 (0.20-2.61)	1.3 (0.24-2.78)
> 1.5	1.0 (0.84-1.07)	8.1 (7.06-8.98)	8.5 (7.41-9.46)
No índex	0.6 (0.42-0.88)	5.2 (4.28-6.19)	5.4 (4.03-7.14)

BIBLIOGRAFIA

- Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti- α_4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology*. 2005;64:1336-42.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:899-910.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi 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.
- Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Yousry TA, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*. 2007;68:1390-401.
- 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;8:254-60.
- Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol*. 2009;256:405-15.
- Wiendl H, Butzkueven H, Kappos L, Pelligrini F, Trojano M, Zhang A, et al. Association between baseline factors and on-treatment disease activity and safety in natalizumab-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the TYSABRI® (natalizumab) Observational Program. En: Presentado en el 23 congreso de la ENS. 2013.
- Río J, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Nos C, Castelló J, Tur C, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol*. 2012;19:899-904.
- Prosperini L, Giannì C, Leonardi L, de Giglio L, Borriello G, Galgani S, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18:64-71.
- Spelman T, Pellegrini F, Zhang A, Hyde R, Pace A, Belachew S, et al. Comparison of patients treated with natalizumab and interferon beta/glatiramer using propensity-matched multiple sclerosis registry data (P01.211). *Neurology*. 2013.
- Ficha técnica de natalizumab 2013. Agencia Europea de Medicamentos [consultado 29 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
- EMEA. EPARs for authorised medicinal products for human use. Product information. Tysabri [consultado 1-2-2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/emea-combined-h603en.pdf>.



13. Hellwig K, Schimrigk S, Fischer M, Haghikia A, Müller T, Chan A, et al. *Allergic and nonallergic delayed infusion reactions during natalizumab therapy.* Arch Neurol. 2008;65:648–56.
14. EMEA. EMEA/CHMP/145908/2008. Questions and answers on Tysabri liver injury. [consultado 1-2-2010]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/Q&A_Tysabri_14590808en.pdf.
15. Biogen Idec. Official Site. http://www.biogenidec-international.com/tysabri_fact_sheet.aspx?ID=4698
16. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. *PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section.* Neurology. 2013;80(15):1430–8.
17. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. *Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy.* Ann Neurol. 2012;72(5):779–87.
18. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Posevitz V, Breuer J, Göbel K, Windhagen S, et al. *L-Selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients.* Neurology. 2013;81:865–71.
19. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. *Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy.* N Engl J Med. 2012;366(20):1870–80.
20. Fox RJ, Rudick RA. *Risk stratification and patient counseling for natalizumab in multiple sclerosis.* Neurology 2012;78:436–437.
21. Berger JR, Houff SA, Gurwell J, Vega N, Miller CS, Danaher RJ. *JC virus antibody status underestimates infection rates.* Ann Neurol. 2013;74(1):84–90.
22. Major EO, Frohman E, Douek D. *JC viremia in natalizumab-treated patients with multiple sclerosis.* N Engl J Med. 2013;368(23):2240–1.
23. Fernández O, et al. *Consenso español actualizado sobre el uso del natalizumab (Tysabri®)-2013.* Neurología. 2013
24. Tatiana Plavina, Meena Subramanyam, Gary Bloomgren, Sandra Richman, Amy Pace, Sophia Lee, Brian Schlain, et al. *Anti-JC Virus Antibody Levels in Serum or Plasma Further Define Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy.* Ann Neurol 2014;76:802–812.
25. Clerico M, Schiavetti I, De Mercanti SF, Piazza F, Gned D, Brescia Morra V, Lanzillo R, et al. *Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: evidence from an Italian spontaneous, prospective, and observational study (the TY-STOP Study).* JAMA Neurol. 2014 Aug;71(8):954–60.
26. Biogen Idec Official Site. http://www.biogenidecinternational.com/tysabri_fact_sheet.aspx?ID=4698. Accessed Oct 2013.
27. Cinque P, Koralnik IJ, Clifford DB. *The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy: defining a consensus terminology.* J Neurovirol. 2003;9(Suppl 1):88–92.
28. Boster AL, Nicholas JA, Topalli I, et al. *Lessons learned from fatal progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple sclerosis treated with natalizumab.* JAMA Neurol. 2013;70(3):398–402.
29. Khatri B, Man S, Giovannoni G, et al. *The effect of plasma exchange in accelerating clearance of natalizumab and restoring leukocyte function.* Neurology. 2009; 72: 402-409.
30. Dong-Si T, Gangadharan A, Gheuens S, et al. *Predictors of survival in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy.* Presented at: 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 2013 Oct 2; Copenhagen; Denmark
31. Shelbourne SA, Montes M, Hamill RJ. *Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions.* J Antimicrob Chemother. 2006; 57:167-170.
32. Evangelopoulos ME, Koutoulidis V, Kilidireas K, Evangelopoulos DS, Nakas G, Andreadou E, Mouloupoulos LA. *Immune reconstitution inflammatory syndrome mimicking progressive multifocal leukoencephalopathy in a multiple sclerosis patient treated with natalizumab: a case report and review of the literature.* J Clin Med Res. 2015 Jan;7(1):65-8.
33. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, et al. *Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases.* Lancet Neurol. 2010. 9(4): p. 438-46.
34. Ramos-Cejudo J, Oreja-Guevara C, Stark Aroeira L, Rodriguez de Antonio L, Chamorro B, Diez-Tejedor E. *Treatment with natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients induces changes in inflammatory mechanism.* J Clin Immunol. 2011;31:623–31.
35. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, Polman C, et al. *Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis.* Neurology. 2011;76:1858–65.
36. Sangalli F, Moiola L, Ferre L, Radaelli M, Barcella V, Martinelli V, et al. *Long-term observation on management of natalizumab discontinuation.* En: Presentado en el 28 congreso del ECTRIMS. 2012.
37. Miravalle A1, Jensen R, Kinkel RP. *Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy.* Arch Neurol. 2011 Feb;68(2):186-91.
38. Sormani MP, De Stefano N. *Natalizumab discontinuation in the increasing complexity of multiple sclerosis therapy.* Neurology 2014;82:1484–1485
39. Havla J, Tackenberg B, Hellwig K, Meinl I, Krumbholz M, Seitz F, et al. *Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis.* J Neurol. 2013;260:1382–7.
40. Laroni A, Brogi D, Milesi V, Abate L, Uccelli A, Mancardi G. *Early switch to fingolimod may decrease the risk of disease recurrence after natalizumab interruption.* Mult Scler. 2013;19: 1236–7.
41. Kappos L. *Disease control and safety in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients switching from natalizumab to fingolimod: a 32-week, rater- and patient-blind, randomized, parallel-group study (TOFINGO).* Presented at the 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), October 2–5, 2013, Copenhagen.
42. S. Salhofer-Polanyi, A. Baumgartner, J. Kraus, E. Maida, M. Schmied, F. Leutmezer. *What to expect after natalizumab cessation in a real-life setting.* Acta Neurologica Scandinavica 04/2014
43. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, Elias-Hamp B, Menck S, Zimmermann J, Herbristrit S, Marziniak M, Kümpfel T, Meinl I, Plavina T, Gold R, Hellwig K. *Natalizumab use during the third trimester of pregnancy.* JAMA Neurol. 2014 Jul 1;71(7):891-5.
44. Coyle PK, Foley JF, Fox EJ, et al. *Best practice recommendations for the selection and management of patients with multiple sclerosis receiving natalizumab therapy.* Multiple Sclerosis, 2009. 15(4 Suppl): p. S26-S36.



11.

Fingolimod

Autors

Dr. Sebastián Figueroa-Bonaparte.

Dr. Antonio Escartín

*Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau.
Barcelona*

1

INTRODUCCIÓ

Fingolimod és el primer anàleg estructural de l'esfingosina natural utilitzat com a tractament de l'esclerosi múltiple. És el primer fàrmac oral aprovat per al tractament de formes remitents recurrents agressives o que no responen a un tractament immunomodulador previ.

2

EL MECANISME D'ACCIÓ DE FINGOLIMOD

L'esfingosina 1-fosfat (S1P) és un esfingolípíd natural que juga un paper important en processos com la inflamació i la reparació del dany axonal(1). Existeixen fins a 5 receptors diferents S1P que s'expressen en diferents teixits de l'organisme i estan implicats en diferents processos biològics que inclouen la recirculació dels limfòcits, la neurogènesi, la funció de les cèl·lules neurals, la funció endotelial, la vasoregulació i el desenvolupament cardiovascular. La distribució dels mateixos a diferents tipus cel·lulars i teixits (limfòcits T, oligodendrocits, astròcits, cèl·lules microglials, neurones, mocits atrial) justifiquen els efectes del medicament, així com els seus efectes secundaris. La forma fosfolirada del fingolimod s'uneix a quatre d'aquest receptors(3).



Fingolimod és la primera molècula moduladora dels receptors S1P, autoritzada per al tractament de l'EMRR(1;4). Després de la seva administració oral, el fingolimod és absorbit i passa al torrent sanguini, on s'activa biològicament, seguint un procés endogen de fosforilació (2).

Fingolimod exerceix el seu efecte terapèutic mitjançant la modulació dels receptors S1P per fingolimod-fosfat, actuant tant en el sistema immunològic, com en el SNC (ja que travessa la barrera hemato-encefàlica):

- Fingolimod actua a nivell limfocitari, retenint els limfòcits T a l'interior dels ganglis limfàtics, d'aquesta manera es redueix significativament el nombre de limfòcits T auto-reactius evitant que s'introdueixin en el SNC. Aquest mecanisme d'acció és reversible ja que, després de la suspensió del medicament, els nivells limfocitaris es recuperen progressivament fins a arribar a valors normals en uns 45 dies (6). Cal destacar que fingolimod no afecta els limfòcits T efectors de memòria perifèrics. (7)
- Fingolimod presenta gran afinitat pels receptors de les cèl·lules neurals, fet que podria limitar la desmielinització i restaurar la funció neural de les cèl·lules (1; 2; 3). En models animals com el de l'Encefalomièlitis Autoimmune Experimental (EAE), fingolimod ha demostrat que és capaç d'unir-se als receptors presents en aquestes cèl·lules actuant de diferent manera en cadascuna d'elles (8; 9; 10; 11; 12; 13; 14). A més, en EAE, fingolimod ha demostrat ser capaç de reduir el dany axonal, la desmielinització i gliosis, i millorar el rendiment motor dels animals (18;19).

3

EVIDÈNCIA CLÍNICA DE FINGOLIMOD

Fingolimod està indicat en monoteràpia com a tractament modificador del curs de la malaltia (TME) a l'esclerosi múltiple remitent recurrent (EMRR) molt activa per als següents grups de pacients:

- Pacients amb alta activitat de la malaltia, tot i ser tractats amb almenys un TME. Aquests pacients poden definir-se com aquells que no han respòs a un curs complet i adequat (generalment menys d'un any de tractament) amb, almenys, un TME. Els pacients han d'haver patit, com a mínim, un brot durant l'any anterior mentre rebien el tractament, i tenir, com a mínim, 9 lesions hipertenses en T2 en la ressonància magnètica (RM) cranial o una lesió captant de gadolini. Els pacients que no responen, poden definir-se també com els que presenten una taxa anualitzada de brots (TAB), o brots actius greus, igual o superior als de l'any anterior.

- Pacients amb esclerosi múltiple remitent recurrent greu, d'evolució ràpida, definida per 2 o més brots amb discapacitat en un any i amb 1 o més lesions captants de gadolini en la RM cranial, o amb un increment significatiu de la càrrega lesional en T2 en comparació amb una RM recent anterior.

Estudi FREEDOMS

L'estudi D2301 o estudi FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis) és un estudi multicèntric, aleatoritzat, doble-cec, amb tres grups paral·lels, als quals se'ls hi va administrar durant 24 mesos una dosi diària de 0,5 mg de fingolimod, 1,25 mg de fingolimod o placebo (18).

La durada de l'estudi FREEDOMS va ser de 2 anys i es van incloure un total de 1.272 pacients amb EMRR, en 138 centres de 22 països de tot el món. L'objectiu primari de l'estudi va ser l'avaluació de la taxa anualitzada de brots i com a objectius secundaris es va avaluar la progressió de la discapacitat mitjançant l'escala EDSS i l'activitat de la malaltia mitjançant imatges de RM.

Un total de 1033 pacients dels 1272 van completar l'estudi (81.2%). Els criteris d'inclusió van ser: diagnòstic de EMRR, entre 18 i 55 anys, EDSS entre 0 i 5.5, haver patit una o més recidives l'any anterior o 2 o més en els dos anys previs.

Estudi TRANSFORMS

L'estudi D2302 o estudi TRANSFORMS (Trial Assessing injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) és un estudi de fase III, amb comparador actiu, multicèntric, aleatoritzat, doble-cec, amb tres grups paral·lels, que va incloure 1.292 pacients amb EMRR als quals se'ls va administrar durant 12 mesos una dosi diària de 0,5mg de fingolimod, 1,25mg de fingolimod o 30 mg d'IFN-beta 1a intramuscular (19). Un total 1153 pacients (89%) van completar l'estudi d'un any de durada. L'objectiu primari de l'estudi va ser la TAB. Com a objectius secundaris, es van analitzar les lesions actives en T2 i la progressió de la discapacitat (sostinguda almenys durant 3 mesos) (19).

Els criteris d'inclusió/exclusió van ser pràcticament els mateixos en els dos estudis: es van incloure pacients entre 18-55 anys d'edat, amb un diagnòstic d'EM confirmat segons els criteris de McDonald, amb ≥ 1 brot l'any anterior o ≥ 2 en els dos últims anys i amb un valor de EDSS d'entre 0 i 5,5.

Es van excloure els pacients que van patir un brot o en tractament amb corticosteroides fins a 30 dies abans de l'aleatorització, amb infecció activa, diabetis (només en l'estudi FREEDOMS), edema macular, immuno- supressió o diagnosticats de qualsevol malaltia sistèmica.



Fingolimod oral 0.5 mg/dia ha demostrat que redueix de forma significativa la TAB en els pacients amb EMRR, en un 52% vs interferó-beta 1-a i en un 54% vs placebo, reduint també la gravetat dels brots, la necessitat d'hospitalització i la medicació concomitant.

En l'estudi d'extensió de l'estudi TRANSFORMS (20), es van seguir aquells pacients que durant el primer any havien estat aleatoritzats a interferó beta 1-a i que van realitzar el canvi a fingolimod al segon any. Els resultats demostren que fingolimod redueix un 50% la TAB respecte el primer any amb interferó beta 1-a.

Els resultats als 5 anys de la fase d'extensió de l'estudi 2201E1 (21), demostren que l'administració a llarg termini de fingolimod, s'associa amb TAB reduïda i sostinguda en el temps.

Pel que fa al temps de progressió de la discapacitat, en l'estudi FREEDOMS es va observar una disminució del risc de progressió de la discapacitat a 6 mesos del 37% en el grup de fingolimod 0.5 mg, en comparació amb el grup placebo als 2 anys de tractament.

Els resultats amb les dues dosis de fingolimod (0,5 i 1,25 mg) han demostrat reduir de forma significativa l'activitat de la malaltia, mesurada directament mitjançant imatges de RM, en la reducció del nombre de lesions actives (-30% vs interferó-beta 1-a i -74% vs placebo; $p < 0.001$ en totes les comparacions als 2 anys) i en la pèrdua de volum cerebral (31% vs interferó-beta 1-a i 36% vs placebo), tant en comparació amb placebo com amb interferó beta 1-a (18). Les noves lesions en T2 són indicatives de procés inflamatori i de destrucció neuronal, de manera que la disminució de les lesions és indicativa d'una menor activitat de la malaltia.

La pèrdua de volum cerebral que s'observa al final del període de l'estudi, és significativament menor amb fingolimod que amb placebo (a 2 anys) i que amb interferó beta-1a (a 1 any). Els resultats dels estudis pivotals indiquen que fingolimod redueix, de forma estadísticament significativa, entre el 32 i 35% la pèrdua de volum cerebral i que aquest efecte és independent de l'activitat inflamatòria basal i és mantingut en els estudis d'extensió.

La prevenció sobre la pèrdua de volum cerebral pot explicar-se pel doble mecanisme d'acció de fingolimod: d'una banda, pel seu efecte de reducció de la inflamació i per una altra, per l'efecte a nivell de SNC sobre el receptor S1P, com per exemple, sobre els astròcits patogènics, promovent la remielinització o d'altres processos de reparació endògena del SNC relacionats amb la S1P.

Així mateix, mostra una major eficàcia respecte a l'interferó beta 1-a. Aquesta superioritat es manté durant el temps analitzat en els diferents subgrups o subpoblacions de pacients, tant en aquells que no havien estat prèviament tractats, com en els que ja rebien un tractament previ amb un TME, de tal forma que ofereix un alt nivell de robustesa en les seves dades clíniques.

Fingolimod és un fàrmac amb un bon perfil de tolerabilitat en pacients amb EMRR. Actualment els estudis amb fingolimod han recollit dades d'uns 6.000 pacients en assaigs clínics i més d'11.200 pacients-any d'exposició. A més, disposa d'un programa de desenvolupament clínic molt ampli.

Fingolimod és un medicament generalment ben tolerat en pacients amb EMRR, que presenta baixes taxes d'interrupció o discontinuació del tractament. Analitzant globalment el programa de desenvolupament clínic del fàrmac, la freqüència de reaccions adverses greus a fingolimod 0,5 mg és semblant a la que es troba amb placebo (10,1% vs 13,4%). En l'estudi versus comparador actiu (interferó beta 1-a, estudi TRANSFORMS), en la dosi de 0,5 mg diaris de fingolimod, es van produir menys esdeveniments adversos totals que amb interferó beta 1-a (86% vs 91,6%).

L'esdeveniment advers més freqüent va ser la bradicàrdia, que es produeix després de la primera administració del medicament i que es normalitza en la majoria dels pacients sense cap tipus d'intervenció mèdica durant les 24 posteriors a l'administració. S'han d'efectuar ECG predosis i postdosis a les 6 hores, mantenint la monitorització cardíaca, essent aquesta extensiva a aquells pacients que desenvolupin bradicàrdies significatives, ja siguin simptomàtiques o asimptomàtiques, així com en aquells que prenguin medicaments que poguessin perllongar l'interval QT. L'administració d'atropina pot revertir satisfactòriament la bradicàrdia induïda pel fingolimod. Les arítmies més freqüents detectades als estudis pivotals, van ser la bradicàrdia sinusal simptomàtica, així com el bloqueig auriculoventricular de primer i segon grau. (23) Als estudis post-comercialització, es va detectar una mort a les 24h posteriors a l'inici de fingolimod, així com una probable arítmia ventricular als cinc dies posteriors a l'inici del tractament. Fingolimod no ha estat estudiat en pacients que mantenen un ritme cardíac per sota dels 55 batecs per minut. Es recomana una estreta vigilància en l'administració concomitant de betabloquejants i d'altres medicaments crono-negatius. No s'han de fer servir antiarítmics tipus Ia o III. S'ha de tenir una precaució especial amb aquells medicaments que perllonguin l'interval QT, com per exemple, alguns antimicòtics (ex. ketoconazol, fluconazol), medicaments pels trastorns gastrointestinals (ex.: domperidona, ondasetrón), medicaments pels trastorns psiquiàtrics (ex.: citalopram, escitalopram, clopromazina), o d'alguns antibiòtics (ex.: azitromicina, claritromicina). No s'ha d'administrar a pacients diagnosticats de bloqueig AV de segon grau tipus Mobitz II o superior, síndrome del sinus malalt, pacients amb bradicàrdia simptomàtica o síncope recurrents. Tampoc es recomana a malalts amb perllongació significativa de l'interval QT. No es recomana administrar en cas de cardiopatia isquèmica, d'insuficiència cardíaca congestiva o de malaltia cardiovascular significativa. Aquests casos s'hauran de valorar junt amb cardiologia per tal de valorar el balanç risc/benefici individualitzat. Si un pacient suspèn la teràpia amb fingolimod durant més de 2 setmanes i vol



reiniciar el tractament, la monitorització dels signes vitals durant 6 hores serà novament necessària.

És freqüent la hipertensió arterial associada al tractament, pel que la pressió sanguínia haurà de ser controlada periòdicament.

En relació a la retenció de limfòcits, l'efecte de fingolimod és consistent amb el seu mecanisme d'acció. Després d'un mes de tractament amb fingolimod oral 0,5 mg/dia, el recompte de limfòcits es redueix un 73% en l'estudi TRANSFORMS i un altre 73% en l'estudi FREEDOMS. (18; 19) A partir d'aquest moment el recompte de limfòcits es manté estable mentre continua el tractament. En cas que s'interrompi, el recompte de limfòcits es recupera ràpidament, en un període de 4 a 6 setmanes. Es suggereix suspendre el tractament amb fingolimod en cas que el nombre de limfòcits es redueixi per sota de 200 cèl·lules per mil·límetre cúbic. Es pot considerar reiniciar-ho, en cas que el nombre de limfòcits quedi novament normalitzat.

Aquells pacients que no han patit la varicel·la i/o presentin títols negatius, s'hauran de vacunar contra el virus de la varicel·la. Si el títol continués sent negatiu, s'haurà de repetir la vacunació al mes. Si el títol positivitza, es pot iniciar el tractament amb fingolimod. La vacunació pot ser menys eficaç durant el tractament amb fingolimod. S'haurien d'evitar vacunes de virus vius atenuats fins a 2 mesos després de la retirada del fàrmac.

Es recomana suspendre fingolimod durant el curs d'infeccions greus o que requereixin un ingrés hospitalari.

Als tres mesos de l'inici del fingolimod, donat el risc d'edema macular, els pacients en tractament s'han de valorar per oftalmologia. En pacients diabètics, es duplica el risc d'edema macular (dades de l'estudi FREEDOMS). Per tant, aquests pacients han de ser valorats per oftalmologia abans d'iniciar el tractament i després de forma periòdica. L'OCT augmenta la sensibilitat per la detecció de l'edema macular.

Respecte a l'embaràs, no es aconsellable l'ús de fingolimod durant el curs del mateix donat el seu potencial teratogen, presentat a nivell experimental. Abans d'iniciar el tractament, s'ha de cursar un test d'embaràs i confirmar la negativitat. Tampoc es recomana la seva administració durant la lactància. El fàrmac pot mantenir-se fins a 2 mesos a l'organisme.

Fins un 15% dels pacients presenten un augment asimptomàtic del nivell de transaminases. Només es retirarà el tractament en cas d'un augment de fins a 5 vegades la normalitat.

Existeixen registres de seguiment del tractament a llarg termini amb fingolimod en l'ús clínic en mostres d'Espanya i Alemanya.

A l'estat espanyol, s'està duent a terme un registre observacional, retrospectiu i prospectiu, multicèntric, en pacients amb EMRR que inicien tractament amb fingolimod. (27) S'ha realitzat una anàlisi intermèdia per avaluar la seguretat i l'efectivitat de fingolimod després d'un any de tractament, on es van incloure 267 pacients. El temps mitjà de tractament amb fingolimod va ser de 13,1 mesos (\pm 6,7). 9 pacients (3,4%) van abandonar l'estudi, 3 (0,7%) a causa d'efectes adversos i 21 pacients (7,9%) van presentar efectes adversos, dels quals un va ser greu. A l'any de tractament el 80,0% de pacients estaven lliures de brots, el 69,8% lliures de progressió de la discapacitat (amb millora o sense canvis en l'EDSS) i el 56,3% lliures d'activitat clínica. Els resultats obtinguts avalen la seguretat i efectivitat de fingolimod durant el seu primer any d'administració.

L'estudi multicèntric observacional alemany PANGAEA, analitza la seguretat i eficàcia de fingolimod fins a 5 anys d'ús. Fins a finals del 2013, s'havien reclutat més de 3900 pacients. Una anàlisi de l'estudi en el mes 18, va mostrar una milloria del EDSS en el 16% dels pacients, una progressió de la malaltia en el 10.3% i una estabilització del EDSS al 73.3% del pacients durant els primers 12 mesos de tractament. El 3.8% dels pacients van deixar el tractament per efectes secundaris. Aquests resultats als 24 mesos de seguiment, confirmen la seguretat i l'eficàcia de fingolimod sota les condicions de la pràctica clínica habitual (22).

Pel que fa al tractament, no és necessari un període de rentat per canviar d'IFN o acetat de gatifàmer a fingolimod; només es recomana vigilar la neutropènia i l'elevació dels enzims hepàtics abans de començar el tractament. El fingolimod manté l'activitat fins a dos mesos post-interrupció. S'han explorat períodes de rentat més curts pel pas de natalizumab a fingolimod i els resultats indiquen que els pacients que canvien a fingolimod entre 1 i 3 mesos després de la interrupció del natalizumad, poden experimentar taxes de brot més baixes en comparació amb els pacients que inicien tractament amb fingolimod 3 mesos després de la retirada del natalizumab (24,25).

S'ha d'esperar una recuperació completa de la immunitat des de la interrupció de qualsevol immunosupressor, abans del tractament amb fingolimod. De la mateixa manera, haurien de passar fins a 2 mesos abans d'iniciar-se una altra teràpia modificadora de la malaltia un cop s'ha suspès fingolimod, que és el temps en el que la població limfocitària es restableix. En qualsevol cas, s'iniciarà el nou tractament un cop s'hagin reestablert els valors normals al recompte limfocitari.

S'ha descrit un cas de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) a un pacient en tractament amb fingolimod, però el mateix malalt va rebre natalizumab durant 42 setmanes. La simptomatologia va iniciar-se a les 3 setmanes de començar el tractament amb fingolimod i es va adjudicar la infecció com a

4

FINGOLIMOD A LA PRÀCTICA CLÍNICA



secundària al natalizumab. (26) D'altra banda, s'ha notificat un cas de LMP en un malalt tractat amb fingolimod. No es disposa de més informació clínica actualment, ni el cas està descrit (publicat) per la indústria productora del fàrmac.

Fingolimod té un bon perfil de seguretat, és ben tolerat i presenta baixes taxes d'interrupció o discontinuació del tractament.

BIBLIOGRAFIA

1. Baumruker T, Billich A, Brinkman V. *FTY720, an immunomodulatory sphingolipid mimetic: translation of a novel mechanism into clinical benefit in multiple sclerosis*. Expert Opin Investig Drugs, 2007, Vol. 16 (3) 283-289.
2. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. *Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis*. Nat Rev Drug Discov, 2010, Vols. Nov;9(11):883-97.
3. Chun J, Hartung HP. *Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis*. Clin Neuropharmacol., 2010, Mar-Apr;33(2):91-101.
4. Marsolais D and Rosen. *Chemical modulators of sphingosine-1-phosphate receptors as barrier-oriented therapeutic molecules*. Nature reviews, 2009, Vols. 8; 297-307.
5. Schmouder R, Aradhye S, O'Connor P, Kappos L. *Pharmacodynamic effects of oral fingolimod (FTY720)*. Mult Scler, 2006, Vols. 12:S101-S102.
6. Pinschewer DD, Ochsenbein AF, Odermatt B et al. *FTY720 immunosuppression impairs effector T cell peripheral homing without affecting induction, expansion, and memory*. J Immunol, 2000, Vols. 164:5761-70.
7. Brinkmann V. *Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology*. Pharmacol Ther, 2007, Vols. 115:84-105.
8. Miron VE, Jung CG, Kim HJ et al. *FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival*. Ann Neurol, 2008, Vols. 63:61-71.
9. Coelho RP, Payne SG, Bittman R, Spiegel S, Sato-Bigbee C. *The immunomodulator FTY720 has a direct cytoprotective effect in oligodendrocyte progenitors*. J Pharmacol Exp Ther, 2007, Vols. 323:626-35.
10. Osinde M, Mullershausen F, Dev KK. *Phosphorylated FTY720 stimulates ERK phosphorylation in astrocytes via S1P receptors*. Neuropharmacology, 2007, Vols. 52:1210-8.
11. Mullershausen F, Craveiro LM, Shin Y et al. *Phosphorylated FTY720 promotes astrocyte migration through sphingosine-1-phosphate receptors*. J Neurochem, 2007, Vols. 102:1151-61.
12. Deogracias R, Matsumoto T, Klein C et al. *FTY720 induces BDNF production in neuronal cell cultures*. Neurology, 2008, Vol. 70:A373.
13. Barske C, Osinde M, Mir A et al. *FTY720 (fingolimod) enhances the number of immature and mature oligodendrocytes*. Mult Scler, 2007, Vol. 13:S148.
14. Balatoni B, Storch MK, Swoboda EM et al. *FTY720 sustains and restores neuronal function in the DA rat model of MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis*. Brain Res Bull, 2007, Vols. 74:307-16.
15. Choi JW, Herr D, Lee C-W et al. *S1P1 receptor signaling on cells of astrocytic lineages in experimental autoimmune encephalomyelitis: a role in disease progression and efficacy of fingolimod (FTY720)*. Mult Scler, 2008, Vol. 14:S37.
16. Schubart A, Howard L, Seabrook T et al. *FTY720 suppresses ongoing EAE and promotes a remyelinating environment preventing axonal degeneration within the CNS*. Neurology, 2008, Vol. 70:A339.
17. Jackson S, Al-Izik S, Pryce G, Giovannoni G, Baker D. *Fingolimod reduces axonal loss in relapsing secondary progressive experimental autoimmune encephalomyelitis*. Mult Scler, 2008, Vols. 14:S80-S81.
18. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. for the FREEDOMS study group. *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010, Feb 4;362(5):387-401
19. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. for the TRANSFORMS study group. *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010, Vol. 362 (5) 402-15.



20. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. for the TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011 Jun;10(6):520-9.
21. Izquierdo G, O'Connor P, Montalban X, et al. Five-year results from a phase 2 study of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014 Jun; 20: 877-881
22. Ziemssen http://www.neurology.org/content/82/10_Supplement/P3.152-aff-2#aff-2 T, Diaz-Lorente http://www.neurology.org/content/82/10_Supplement/P3.152-aff-1#aff-1 M, Fuchs A et al. 24-Month Interim Results Of PANGAEA: A 5-Year Registry Study Evaluating Long-Term Safety, Efficacy And Pharmacoeconomic Data Of German Multiple Sclerosis Patients On Fingolimod Therapy. *Neurology*, 2014, April 8, vol. 82 no. 10 Supplement P3.152
23. Kappos L, Cohen J, Collins W, et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: an integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Disord* 2014. [Epub ahead of print]. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034814000315>
24. Havla J, Tackenberg B, Hellwig K, et al. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013. 260(5): p. 1382-7.
25. de Seze J, Ongagna JC, Collongues N, et al. Reduction of the washout time between natalizumab and fingolimod. *Mult Scler.* 2013.
26. Killestein J, Vennegeer A, van Golde AE, et al. PML-IRIS during Fingolimod Diagnosed after Natalizumab Discontinuation. *Case Rep Neurol Med.* 2014;2014:307872.
27. Rodríguez-Antigüedad, C. Oreja-Guevara, X. Montalban, et al. Spanish Registry of patients with multiple sclerosis treated with fingolimod (GILENYA Registry): safety and effectiveness after one year on treatment. 2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, Boston, September 2014



12.

Alemtuzumab

Autors

Dr. Sergio Martínez Yélamos
*Hospital de Bellvitge. l'Hospitalet.
Barcelona*

1. Mecanisme d'acció

Es tracta d'un anticòs monoclonal IgG1 kappa humanitzat anti-CD52. El CD52 està present principalment en limfòcits T i en limfòcits B, i també, tot i que en menor quantitat, en limfòcits natural killers, macròfags i monòcits. L'antigen CD52 s'expressa poc o res als neutròfils, cèl·lules plasmàtiques o cèl·lules mare de la medul·la òssia. La unió de l'alemtuzumab al CD52 provoca una lisi mitjançada pel complement o una citòlisi cel·lular dependent d'anticossos dels limfòcits T i B. El mecanisme pel qual alemtuzumab exerceix els efectes en EM no es coneix del tot. Sembla ser que el seu efecte en la reducció de l'activitat de l'EM es produeix per la depleció i posterior repoblació dels limfòcits T i B.

2. Administració

La dosi recomanada és de 12 mg/dia endovenosa durant 5 dies consecutius amb un segon curs de 12 mg/d durant 3 dies consecutius a l'any de curs inicial. S'ha de diluir 1,2 mL de Lemtrada® en 100 mL de

sèrum salí fisiològic o sèrum glucosat al 5% i administrar la solució durant 4 hores. Es recomana mantenir al pacient dues hores en observació després de la infusió.

Abans de l'administració de l'alemtuzumab s'ha d'administrar una infusió de corticoides (metilprednisolona 1 g/d e.v.) els tres primers dies de cada curs. S'ha de considerar també l'administració d'antipirètics i d'antihistamínics.

Es recomana administrar aciclovir 200 mg/12 h p.o. des del primer dia fins al menys un mes de la finalització de cada cicle.

3. Utilització en poblacions especials

Pediatría: No s'ha establert la seguretat i eficàcia d'alemtuzumab en pacients de 0 a 18 anys amb EM. No existeix una recomanació d'ús específic per a alemtuzumab per a nens menors de 10 anys.

Pacients d'edat avançada: Els assaigs clínics no van incloure pacients >55 anys. No s'ha determinat si



aquests pacients responen de forma diferent als de menor edat.

Embaràs i lactància: Hi ha dades limitades a l'ús d'alemtuzumab en dones embarassades. Només s'ha d'administrar durant l'embaràs si els possibles beneficis justifiquen els riscos potencials pel fetus.

La IgG humana traspasa la barrera placentària. Alemtuzumab podria traspasar també la barrera placentària i, per tant, suposar un risc pel fetus. Els estudis realitzats en animals han mostrat toxicitat en la reproducció. Es desconeix si alemtuzumab pot causar danys fetals si s'administra a dones embarassades o si pot afectar a la capacitat reproductora.

Es va detectar alemtuzumab en la llet i en les cries de ratolins en període de lactància. Es desconeix si alemtuzumab s'excreta en la llet humana. Com que no pot excloure's el risc, la lactància materna ha d'interrompre's durant cada curs de tractament i durant 4 mesos després de l'última perfusió de cada curs de tractament.

Insuficiència renal i hepàtica: No s'ha realitzat cap estudi en pacients amb insuficiència hepàtica o renal.

4. Eficàcia en estudis pivotals

Es tracta de dos estudis de fase 3 multicèntrics, aleatoritzats, d'avaluador cec, amb comparador actiu de dos anys de duració.

L'assaig clínic CARE-I va incloure pacients amb EMRR

- Activa
 - amb dues recaigudes en els dos anys anteriors i, al menys una d'elles, a l'any anterior
- Sense tractament previ
- "Precoç"
 - amb durada de la malaltia de fins a 5 anys,
 - amb un EDSS inferior o igual a 3.0

Va comparar Alemtuzumab 12 mg/d amb IFN beta-1a 44 microg SC x 3 vegades a la setmana

L'alemtuzumab va demostrar una reducció més intensa de la taxa anualitzada de brotades als dos anys que IFN beta-1a 44 microg SC x 3 vegades a la setmana, encara que no es van detectar diferències estadísticament significatives pel que fa a l'increment sostingut de la discapacitat.

L'assaig clínic CARE-II va incloure pacients amb EMRR

- Activa
 - amb dues recaigudes en els dos anys anteriors i, al menys una d'elles, a l'any anterior
- Prèviament tractats
 - almenys una recaiguda durant el tractament amb

IFN beta o acetat de glatiràmer després d'almenys 6 mesos de tractament

- Evolució de la malaltia
 - amb durada de la malaltia de fins a 10 anys,
 - amb un EDSS inferior o igual a 5.0

L'alemtuzumab va demostrar una reducció més intensa de la taxa anualitzada de brotades als dos anys que IFN beta-1a 44 microg SC x 3 vegades a la setmana, així com una menor proporció de pacients amb increment sostingut (6 mesos) de la discapacitat.

En la majoria de variables relacionades amb la RM l'alemtuzumab va mostrar superioritat respecte al comparador en els dos estudis.

5. Seguretat

La majoria de malalts (90%) presenten una reacció a la infusió (cefalea, rash, pirèxia) que només en el 3% dels casos té caràcter sever. Les infeccions afecten al 67-77% dels malalts. Les alteracions tiroïdals poden afectar fins al 30-37% de malalts, amb un pic d'incidència al tercer any després de la primera infusió.

Després de cada cicle de tractament disminueix el recompte de limfòcits. La recuperació de les cèl·lules B es produeix aproximadament als 6 mesos i la de les cèl·lules T als 12 mesos.

En un 1-2.8% dels malalts pot aparèixer una púrpura trombocitopènica idiopàtica. També un 1 % dels malalts poden presentar carcinoma papil·lar de tiroïdes. També s'han donat casos de síndrome de Good-Pasture, nefropatia membranosa, anèmia hemolítica i pancitopènia autoimmunitària.

Es recomana la pràctica d'una analítica mensual amb recompte sanguini complet, funció renal, hematúria i proteïnúria, i avaluació trimestral de la funció tiroïdal.

Es recomana confirmar l'estat d'immunització enfront el VVZ i s'ha de considerar la vacunació en cas d'anticossos negatius (com a mínim 6 setmanes abans de l'inici de l'alemtuzumab). Es recomana avaluar una infecció activa o inactiva per tuberculosi, identificar pacients portadors de virus d'Hepatitis B i C, així com realitzar proves anuals de detecció de papil·loma humà.

6. Contraindicacions

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients. Infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH).

7. Precaucions

No es recomana l'ús d'alemtuzumab en pacients amb formes no actives de la malaltia o en aquells que



estiguin estables amb el seu tractament actual.

Als pacients tractats amb alemtuzumab se'ls ha de subministrar el prospecte, la targeta del pacient i la guia per al pacient. Abans del tractament s'ha d'informar al pacient dels riscos i beneficis, i de la necessitat de comprometre's a un seguiment de 48 mesos després de l'última administració.

Autoimmunitat: es poden formar autoanticossos i augmentar el risc de malalties autoimmunes (púrpura trombocitopènica immune [PTI], trastorns de tiroide, o rarament, nefropaties). Cal tenir precaució en pacients amb malalties autoimmunes prèvies, tot i que amb les dades disponibles no sembla que hi hagi un empitjorament d'aquestes.

PTI: abans d'iniciar el tractament s'han de realitzar recomptes sanguinis complets i posteriorment a intervals mensuals fins 48 mesos després de l'última perfusió. Després les proves s'han de realitzar en base a troballes clíniques suggestives de PTI.

Nefropaties: abans d'iniciar el tractament s'han d'obtenir nivells de creatina sèrics, i posteriorment a intervals mensuals fins 48 mesos després de l'última perfusió.

Trastorns de tiroide: abans d'iniciar el tractament i posteriorment cada 3 mesos, s'han de realitzar proves de funció tiroïdal, com els nivells d'hormona estimulant del tiroide, fins a 48 mesos després de l'última perfusió. Després d'aquest període, les proves s'han de realitzar basades en les troballes clíniques que suggereixin disfunció del tiroide. Cal tenir en compte també, que la malaltia tiroïdal suposa un risc especial en el cas de dones embarassades.

Citopènies: s'han de fer recomptes sanguinis complets per detectar citopènies.

Reaccions associades a la perfusió: als assaigs clínics es van definir com qualsevol esdeveniment advers ocorregut durant o en les 24 h següents a la perfusió. Aquestes poden ser: cefalea, erupció, pirèxia, nàusees, urticària, prujia, insomni, calfreds, rubefacció, fatiga, dispnea, disgèusia, malestar toràcic, erupció generalitzada, taquicàrdia, dispèpsia, mareig i dolor. Rarament poden aparèixer manifestacions clíniques d'anafilàxia similars a les manifestacions clíniques de les reaccions associades a la perfusió, però tindran tendència a ser més greus o una potencial amenaça vital.

Infecions: abans d'iniciar el tractament s'ha d'avaluar si existeix una possible infecció activa o inactiva per

tuberculosi i realitzar les proves anuals de detecció del virus del papil·loma humà a les pacients. S'ha d'iniciar profilaxis amb un agent oral contra l'herpes des del primer dia de tractament i fins, com a mínim 1 mes després de cada curs de tractament. No es disposa de dades sobre la possible reactivació del virus de l'hepatitis B o C, però abans d'iniciar el tractament cal identificar els pacients portadors, ja que podrien estar en risc de dany hepàtic irreversible per la possible reactivació del virus.

Neoplàsies: cal tenir precaució a l'iniciar el tractament en pacients amb malaltia maligna preexistent i/o en desenvolupament. Actualment es desconeix si alemtuzumab confereix major risc per desenvolupar tumors malignes de tiroide, ja que l'autoimmunitat del tiroide en si mateixa pot ser un factor de risc per aquests tumors.

Vacunació: es recomana haver completat els requisits locals d'immunització almenys 6 setmanes abans del tractament. No s'ha estudiat formalment la seguretat de la immunització amb vacunes víriques basades en virus vius després d'un curs de tractament amb alemtuzumab en els assaigs clínics controlats en EM i no s'han d'administrar a pacients amb EM que hagin rebut recentment un curs de tractament amb aquest fàrmac. Abans d'iniciar tractament amb alemtuzumab, als pacients sense antecedents de varicel·la o que no estiguin vacunats contra el virus de la varicel·la zòster (VVZ), se'ls ha de determinar els anticossos del VVZ i s'ha de considerar la vacunació en cas d'anticossos negatius (com a mínim 6 setmanes abans de l'inici de l'alemtuzumab).

Dones en edat fèrtil: les concentracions van ser baixes o no es van detectar dins dels 30 dies, aproximadament, després de cada curs de tractament. Cal utilitzar mesures anticonceptives eficaces durant el curs de tractament i en els 4 mesos posteriors.

8. Interaccions

No s'han realitzat estudis formals d'interacció amb alemtuzumab utilitzant la dosi recomanada en pacients amb EM.

En un assaig clínic controlat amb pacients amb EM tractats recentment amb INF beta i AG va ser necessari interrompre el tractament 28 dies abans d'iniciar el tractament alemtuzumab.



BIBLIOGRAFIA

1. European Medicines Agency / Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis (draft). Disponible a:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133438.pdf. Consultat el 15 de gener de 2015.
2. AIAQS i FEM/Cemcat, coordinadors. Guia de pràctica clínica sobre l'atenció a les persones amb esclerosi múltiple. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012. Disponible a:
http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_esclerosis_multiple_aiaqs2012es_completa.pdf. Consultada el 21 de gener de 2015.
3. Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de l'Esclerosi Múltiple. Criteris d'indicació en el tractament de l'esclerosi múltiple. Disponible a:
http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Desenvolupament_professional/Grups_de_treball/Consells_assessors_sobre_lus_racional_dels_medicaments/Consell_assessor_sobre_el_tractament_farmacologic_de_lesclerosi_multiple/documents/arxiu/instrucci_2012.pdf. Consultat el 21 de gener de 2015.
4. García Merino, A, et al. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosi múltiple. Neurología. 2013; 28(6):375-8
5. CARE-MS I: Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 380: 1819–1828.
6. CARE-MS II: Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012a; 380: 1829–1839.
7. Coles AJ et al. Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1ain Early Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2008;359:1786-801.
8. Coles AJ et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1^a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. Neurology, 2012; 78: 1069-78.



13.

Tractament simptomàtic i rehabilitador en l'Esclerosi Múltiple

Autors

Dr. Raul Pelayo
*Institut Guttmann
Badalona*

Dr. Lluís Ramió
Dra. Imma Pericot
*Hospital Josep Trueta i Parc Martí i Julià
Girona*

Dr Antoni Cano
Hospital de Mataró

1

INTRODUCCIÓ

L'esclerosi múltiple (EM) té unes característiques particulars a l'hora d'abordar el seu tractament simptomàtic i rehabilitador. Així, el seu caràcter imprevisible i fluctuant, afegit a la seva llarga durada (acompanya al pacient en la majoria dels casos des de la joventut) obliga a establir estratègies diferents en funció de les circumstàncies. D'altra banda es tracta d'una malaltia que es manifesta de manera variable en diferents pacients, el que fa difícil establir normes generals d'actuació.

Un altre aspecte que afegeix complicació en l'abordatge del tema és la dificultat en trobar nivells d'evidència alts en la neurorehabilitació en general i en la rehabilitació de l'EM en particular. Tot i això cada vegada hi ha més constància de l'eficàcia de determinades actuacions. Per a això és necessari trobar i desenvolupar eines de mesura adequades per valorar els efectes d'aquestes intervencions. A nivell del tractament simptomàtic, moltes vegades s'utilitzen fàrmacs de manera analògica al seu ús en circumstàncies similars en altres malalties. No obstant això, en els últims anys han aparegut fàrmacs amb un ús simptomàtic específic en l'EM amb un nivell més alt d'evidència.

2

L'ENFOCAMENT

L'enfocament de l'EM a partir de la classificació Internacional del funcionament, la discapacitat i la salut (CIF)

El paradigma del concepte "salut" ha variat al llarg del temps i fruit de la reflexió desenvolupada en els darrers anys s'ha començat a reconèixer les limitacions del model biomecànic de la malaltia. En aquest sentit, la CIF (afavorida per l'Organització Mundial de la Salut) constitueix una eina a partir de la qual es pot abordar els problemes d'una patologia, en aquest cas l'EM, d'una manera holística.

La CIF integra tant el model biomecànic com el social de la discapacitat, classificant els estats de salut en un component Corporal (Funcions i Estructures), d'Activitats i Participació i de Factors Ambientals. Cadascun d'aquests components es poden subclassificar en diferents nivells, en funció de l'exactitud del problema que vulguis diagnosticar.

L'any 2008 es va establir en una conferència internacional celebrada al Centre de Rehabilitació de Valens (Suïssa) el conjunt bàsic de categories que serveixen per avaluar els pacients amb esclerosi



múltiple d'una manera completa¹. En total es van seleccionar 138 categories, útils per a l'abordatge multidisciplinari, i 19 en la versió reduïda (pràctica per a l'ús individual o en grups reduïts). Aquesta versió reduïda s'ha inclòs en l'annex d'aquest capítol².

Cadascuna d'aquestes categories ha de ser avaluada d'una manera adequada, usant aquelles escales que millor la valorin. És molt important tenir en compte aquest concepte, ja que de vegades es pot caure en l'error d'utilitzar les escales d'ús més habitual a l'EM (com l'EDSS o la MSFC) per mesurar, per exemple, intervencions que vulguin modificar aspectes de els components d'activitat o participació per als que no són útils.

3 REHABILITACIÓ

Aspectes generals de la rehabilitació en l'EM

El pacient hauria de ser avaluat pel metge rehabilitador després d'un brot que provoqui discapacitat i de manera periòdica en fases progressives, amb l'objecte d'establir les intervencions que siguin necessàries en funció dels canvis en la discapacitat i de l'entorn del pacient.

Les principals estratègies que s'han de considerar són les següents:

- El tractament rehabilitador ha d'estar basat en objectius reavaluables, per establir una planificació del mateix de la manera més adequada.
- Prevenició del dèficit secundari (per exemple les contractures articulars secundàries a l'espasticitat).
- Reeducació del pacient per mantenir o, si s'escau compensar una determinada funció minvada, amb l'objecte d'aconseguir el major grau d'autonomia possible.
- Pautar les ajudes tècniques que es requereixen per mantenir el major grau de funcionalitat possible.
- Educació del cuidador per al maneig del pacient en el cas que l'autonomia del mateix es vegi parcialment o totalment afectada.
- Valoració de l'entorn social, arquitectònic i laboral del pacient, per tal d'establir, si és possible, canvis que puguin incrementar el seu grau d'activitat i participació.

3.1. Escales d'avaluació⁷

L'enfocament terapèutic de l'esclerosi múltiple ha de ser multidisciplinari^{3,4,5,6}(dirigit per un neuròleg expert

en l'EM) i s'han d'establir les condicions perquè això es compleixi de manera efectiva. En aquest entorn, el tractament rehabilitador consisteix en la utilització de manera combinada i coordinada de les mesures mèdiques, socials, educatives i vocacionals perquè el malalt d'EM aconseguixi el màxim nivell de funcionalitat, integració en la societat i qualitat de vida.

3.2. Teràpia Ocupacional i activitats bàsiques de la vida diària (ABVD)

Pel que fa a la teràpia ocupacional, tot i que encara no és possible avaluar la seva utilitat tenint en compte els estudis publicats, caldrà plantejar el seu ús en funció de cada cas per analogia a situacions de discapacitat i minusvalidesa deguts a altres malalties. S'hauria d'establir una especial atenció a la reeducació en les ABVD del malalt i cuidador^{3,7}.

4 ALTERACIONS MOTORES

4.1. Tractament rehabilitador

S'ha de tractar el dèficit motor mitjançant fisioteràpia³. Al seu torn, alguns estudis mostren un grau d'evidència alt a favor del tractament amb exercicis en relació a la potenciació muscular, tolerància a l'esforç i la millora de les activitats motores⁷.

D'altra banda, la fisioteràpia i les mobilitzacions poden tenir un paper en el maneig de l'espasticitat, encara que sempre integrats en un tractament global que inclogui els diversos fàrmacs que actuen sobre aquesta.

L'exercici físic podria tenir un efecte positiu sobre la fatiga, encara que el grau d'evidència d'aquesta conclusió encara no és alt⁸. Pel que fa a l'atàxia, no hi ha pràcticament evidència de l'eficàcia del tractament rehabilitador per a un millor maneig de la mateixa³.

Quan el pacient pateixi alteracions de la deambulació, hauria de valorar-se l'ús de les ortesis més adequades per facilitar-la, de manera concomitant a maneig farmacològic (fampridina). Si és el cas, s'haurà prescriure la cadira de rodes que correspongui a les necessitats del pacient que la requereixi per als desplaçaments en llargues distàncies o en qualsevol moment.



4.2. Tractament farmacològic de l'espasticitat⁹

Hi ha diversos fàrmacs disponibles pel tractament de l'espasticitat. Cal vigilar-ne els efectes secundaris (sedació, debilitat muscular, ataxia i confusió mental).

- **Baclofè.** Dosi d'inici de 5 mg/8 hores i augmentar progressivament en funció de la resposta i dels possibles efectes secundaris, fins a 25 mg/8 hores. La dosi màxima és de 75-125 mg/dia repartit en 3 ó 4 tomes.
- **Tizanidina.** La dosi inicial és de 2 mg/6-8 hores i augmentar paulatinament fins una dosi habitual de 12-24 mg/dia en 3 ó 4 tomes. La dosi màxima recomanada és de 36 mg/dia.
- **Tetrahydrocannabinol (THC) + cannabidiol.** És l'únic fàrmac antiespàstic que ha demostrat la seva eficàcia en estudis específics en malalts amb EM^{10,11}. El THC actua sobre el sistema endocannabi- noide com agonista parcial dels receptors CB1 (efectes psicoactius) i CB2 (efectes antiespàstics) i el cannabidiol es antagonista CB1, contrarestant els efectes psicoactius del primer. Per tant no mostra accions psicòtrops i sí antiespàstiques de forma generalitzada.

Es polvoritza a la mucosa oral, administrant-se entre 1 i 12 polvoritzacions/24h, separada cadascuna almenys 15 minuts de la prèvia. Els efectes adversos més freqüents són: mareo, fatiga, somnolència, nàusees, astènia i vertigen. El pacients candidats són aquells amb EM i espasticitat no focal en els que no s'observa millora o presentin mala tolerància al tractament amb baclofè o tizanidina. Cal avaluar la seva eficàcia després de 4 setmanes. Com que es recomanable un tractament esglaonat, si després de provar la associació entre els altres fàrmacs tampoc tenim resultats positius, podem afegir-lo a baclofè o tizanidina i tornar a reavaluar l'eficàcia¹³.

- Benzodiacepines a dosis baixes, pel seu efecte sedant: **Clonacepam** (2-8 mg/dia) i **Diazepam** (10-20 mg/dia)
- **Toxina botulínica** injectada en els músculs espàstics, d'utilitat en el tractament de la espasticitat focal.
- **Baclofè intratecal**, mitjançant una bomba subcutània amb un catèter intratecal col.locat en la zona lumbar. Està indicada en pacients amb espasticitat greu simètrica sense resposta als tractament previs.
- **Cirurgia de l'espasticitat.** Es un tractament invasiu i irreversible que es reserva com a darrera opció.

També cal tenir en compte evitar i tractar les causes que incrementen l'espasticitat (infeccions urinàries, dolor...).

4.3. Fampridina

Fampridina-LP és l'únic tractament autoritzat actualment específic per a millorar la marxa en persones adultes amb EM¹³. Diferents assajos clínics han demostrat que l'ús de fampridina millora la velocitat de la marxa i símptomes associats a l'alteració de la mobilitat (fatiga, parestèsies, espasticitat, inestabilitat) associant-se a una milloria clínica de la capacitat de la marxa i un bon perfil de tolerabilitat¹⁴⁻¹⁷.

El seu principi actiu es la 4 - aminopiridina d'alliberació perllongada, un inhibidor d'ampli espectre dels canals de K⁺ dependents de voltatge. En els axons desmielinitzats hi ha una exposició d'aquests canals de K⁺ a la membrana axonal que redueix o impedeix la conducció normals d'aquests potencials a través d'aquests axons. La fampridina-LP, pel seu mecanisme d'acció bloquejant aquests canals de K⁺, és capaç d'augmentar la conducció dels potencials d'acció dels axons desmielinitzats¹³. La formulació d'alliberació perllongada del fàrmac, fa que la seva farmacocinètica sigui lineal, amb una absorció completa en el tub digestiu, però més lenta i perllongada fent que la concentració plasmàtica màxima sigui menor i, per tant, aconseguint una reducció de l'aparició d'efectes adversos relacionats amb la dosi¹⁷.

Indicació i maneig

La fampridina-LP està indicada per a millorar la marxa en pacients adults amb EM i discapacitat mesurada mitjançant l'escala EDSS entre 4 i 7. L'eficàcia del fàrmac és independent del tipus d'EM, del fàrmac immunomodulador específic amb què es tracti l'EM, de la duració de la malaltia i de les principals variables demogràfiques^{18,19}.

La dosi recomanada és d'un comprimit de 10 mg cada 12h i s'aconsella no prendre-la conjuntament amb els aliments. L'avaluació de la resposta al tractament s'ha de realitzar utilitzant la prova cronometrada de la marxa T25FW i del qüestionari MSWS-12, comparant els resultats en el moment basal amb els de després d'un període de tractament, que està actualment establert a les 2 setmanes (tot i que hi ha alguns pacients que poden presentar una millora significativa entre les 2 i 4 setmanes), i així poder realitzar de forma objectiva aquesta avaluació de la resposta. D'aquesta manera es pot considerar que un pacient respon al tractament quan millora en mínim un 20% a la prova T25FW i/o presenta una reducció de 4 punts a l'escala MSWS-12^{20,21}. Si el pacient respon al tractament s'aconsella fer una revaluació com a mínim cada 6 mesos. Si en el seguiment s'objectiva una pèrdua d'eficàcia cal valorar que el pacient no presenti algun factor intercurrent (falta d'adherència al tractament, brots, progressió, infeccions o altres factors externs) que pugui associar-se a un empitjorament de la marxa. Si fos així, es recomana tractar el factor extern i, després d'un període de neteja del fàrmac de 2



setmanes, tornar a valorar de nou i de la mateixa manera si el pacient respon o no a la medicació.

Els assajos clínics han mostrat que entre el 34,8% i el 42,9% dels pacients tenen un benefici clínic; no obstant això, en la pràctica clínica i en els estudis fase IV que actualment s'estan realitzant, el percentatge de pacients que responen a la medicació sembla ser superior, millorant també altres aspectes com la fatiga i algunes variables de funció cognitiva.

Posteriorment a aquests estudis pivotals s'han publicat diferents estudis fase IV basats en la pràctica clínica amb fampridina-LP (14-16). En aquests estudis s'ha observat un efecte positiu del fàrmac en un percentatge significatiu de pacients que pot persistir més de 6 mesos i que també milloren.

Efectes adversos i seguretat

Tot i que el tractament amb fampridina -LP és en general ben tolerat, en els assajos clínics fase III^{14,16} s'ha associat a més freqüència d'efectes adversos comparats amb placebo^{15,22}. El més comú és la infecció urinària (17,5%) seguit d'insomni (10%), cefalea (9,2%), mareig (8,3%), astènia (8,3%), nàusees (8,3%) i parestèsies (5%). A la majoria dels pacients aquests efectes adversos van ser lleus (32,5%) i moderats (44,2%), i en un 4,2% dels casos foren greus.

En el conjunt d'assajos clínics es va donar un cas de convulsió tant en el grup amb el fàrmac com en el grup placebo, i en les fases d'extensió d'aquests estudis, la taxa de crisis epilèptiques va ser similar a la de la població general amb EM (4,1/1000 pacients/any). No obstant això, el tractament amb L-fampridina està contraindicat en pacients amb història prèvia o actual de crisis epilèptiques.

En els diferents estudis no s'ha vist que el tractament estigui associat a alteracions cardíaques. En canvi, les alteracions de la funció renal s'han associat a increment d'efectes adversos i el tractament està contraindicat en pacients amb un aclariment de creatinina >80 ml/min. Els estudis observacionals fase IV que actualment s'estan realitzant mostren un perfil d'efectes adversos i tolerància similar als descrits en els assajos clínics inicials.

4.4. Tremolor i atàxia⁹

El tremolor sovint és resistent al tractament farmacològic. S'aconsella la fisioteràpia de cara a millorar l'estabilitat postural, valorar la necessitat d'ajudes tècniques, aconsellar estratègies per pal·liar el tremolor i maneig de l'estrès.

Hi ha diversos fàrmacs disponibles que no han demostrat eficàcia més allà d'estudis amb pocs malalts o amb casos clínics :

- **Propranolol** a dosis de 40-160 mg/dia repartides en 1

a 3 dosis/dia

- **Primidona** de 25 a 250 mg/dia, repartit en 2-3 tomes.
- **Clonacepam** inicialment a dosis de 1,5 mg/8 hores i augmentar segons la tolerància
- **Ondansetron** iniciar 8 mg/dia fins a 8 mg/12 hores.

En casos severes, es pot plantejar un tractament quirúrgic: talamotomia o estimulació talàmica.

5

FATIGA⁹

No hi ha tractaments (farmacològics o no) en la actualitat que hagin demostrat amb un grau d'evidència indubtable en el maneig de la fatiga. Tot i això en primer lloc caldrà donar pautes no farmacològiques destinades a conservar l'energia: fer descansos periòdics, planificació i fraccionament de les feines a realitzar, evitar ambients calorosos i humits,... També podria ser d'utilitat, tal com s'ha comentat abans, l'exercici aeròbic de baixa intensitat⁸.

Cal corregir els factors que accentuen la fatiga: alteracions del son, sobrepès, infeccions, depressió, malalties intercurrents, i efectes secundaris de fàrmacs (baclofè, carbamazepina, antidepressius tricíclics, diazepam i interferó).

Els fàrmacs més utilitzats de manera empírica per la millora de la fatiga són:

- **Amantadina** a dosis de 100 mg-200 mg/dia
- **Modafinil** a dosis de 200-400 mg.

Aquests fàrmacs no es solen administrar per la tarda/vespre donat que poden produir insomni.

6

DOLOR

No hi ha molts estudis aleatoritzats específics en el tractament del dolor en l'EM, la majoria de las vegades s'utilitzen tractaments de forma analògica a l'ús en el dolor associat a altres malalties.

Es classifica en:

- 1) Dolor neuropàtic o primari, causat per la inflamació o desmielinització del sistema nerviós central. Són típics la neuràlgia del trigemin i el Lhermitte. Es poden tractar amb:



- **Carbamazepina.** Es recomana iniciar amb 200 mg/dia i augmentar progressivament fins a suprimir el dolor (habitualment 600 mg/dia repartit en 3 tomes). Posteriorment reduir gradualment fins arribar a la dosi mínima de manteniment.
- **Gabapentina.** A dosis de 1200 mg/dia però es pot incrementar fins a un màxim de 3600 mg/dia en 3 dosis.
- **Pregabalina** 150-600 mg/dia cada 8 ó 12 hores.
- També es pot utilitzar lamotrigina o topiramato a dosis de 200 mg/dia.
- L'opció quirúrgica, en la neuràlgia del trigemin, es pot contemplar en aquells casos refractaris.

2) Dolor secundari o osteomuscular. Es tracta amb antiinflamatoris, amb fisioteràpia i ortesi.

Per les disestèsies, també es pot utilitzar antidepressius tricíclics (amitriptilina a dosis de 10-75 mg/nit) i inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina (venlafaxina i duloxetina).

7 SÍMPTOMES PAROXÍSTICS

Els símptomes paroxístics sovint es poden tractar evitant els desencadenants (calor, exercici, flexió del coll). Si precisen tractament farmacològic es poden utilitzar:

- Carbamazepina, iniciant dosis baixes de 200 mg/dia en dues preses i augmentar progressivament fins aconseguir una resposta eficaç i tolerada.
- Oxcarbazepina a dosis de 600 a 900 mg/dia.
- Gabapentina a dosis de 900 a 3600 mg/dia.

8 ALTERACIONS DE LA DEGLUCIÓ, DE LA PARLA I DEL LLENGUATGE

Potser és el camp amb menys estudis d'eficàcia, encara que per analogia a altres patologies s'ha de considerar la valoració i tractament logopèdic en els casos que es necessiti. En aquells pacients en els quals se sospiti alteracions de la deglució, risc d'aspiració o pateixin infeccions respiratòries de repetició, s'hauria de plantejar el realitzar un estudi mitjançant videofluoroscòpia per establir un diagnòstic precís poder establir les pautes més adequades^{3,7}.

9 ALTERACIONS COGNITIVES

Fins al moment l'evidència de l'eficàcia del tractament neuropsicològic era baixa atenent la disparitat de sistemes utilitzats i variables analitzades. No obstant això, en els darrers anys estan apareixent estudis en què es corrobora la utilitat d'algunes intervencions, principalment en l'atenció i memòria. En aquest sentit es recomana considerar el tractament neuropsicològic en aquells casos amb demanda per part del pacient, sobretot quan el dèficit cognitiu estigui afectant la seva activitat funcional, social o laboral^{3,4,23}.

Per un altre banda, no hi ha cap tractament farmacològic que hagi tingut un efecte significatiu sobre la funció cognitiva en l'EM.

10 ALTERACIONS PSIQUIÀTRIQUES

Els problemes psicològics i psiquiàtrics del pacient amb EM no s'hauria de menysvalorar i han de ser atesos de manera adequada.

En els trastorns de l'estat d'ànim, des de el punt de vista farmacològic, s'aconsella utilitzar de primera elecció fàrmacs inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina, així com inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina. A més del tractament farmacològic, hi ha certa evidència en la intervenció psicològica en casos de depressió i ansietat, sota un enfocament cognitiu-conductual²⁴.

11 AFECTACIÓ DE LA FUNCIÓ VESICAL I ESFINTERIANA

Aquells pacients que presentin de manera freqüent o continuada alteracions urinàries haurien de ser valorats per un uròleg amb coneixements en Neurourologia. En molts dels casos es requereix el realitzar un estudi urodinàmic per realitzar un correcte diagnòstic urològic⁷. D'altra banda, en casos d'incontinència es recomana el realitzar exercicis de sòl pèlvic^{4,5}.

Des de el punt de vista farmacològic podem trobar-nos diferents situacions:

- **Bufeta espàstica:** L'espasticitat dels múscul detrusor impedeix el correcte emmagatzematge de l'orina



donant lloc a incontinència. S'utilitzen fàrmacs anticolinèrgics per relaxar el múscul detrusor: Tolterodina 2 mg/12 hores o càpsules d'alliberació perllongada 4 mg/dia, Oxibutinina iniciant 5 mg al dia i augmentant fins a un màxim de 20 mg/dia, Solifenacina 5-10 mg/dia.

- Síndrome de retenció urinària: Produït per manca de relaxació de l'esfínter de la bufeta o per manca de contracció del múscul detrusor. Es pot utilitzar un alfa-bloquejant com la Tamsulosina 0,4 mg/dia.
- Síndrome mixta o disinèrgia del detrusor: Es caracteritza per la coexistència d'alteracions de la bufeta espàstica i de retenció. Haurien de ser avaluats per part de l'uròleg, ja que es podrien beneficiar de tractament amb toxina botulínica (i en els casos més greus poder requerir de esfinterectomia).

També s'hauria de prestar atenció als problemes intestinals. Es recomana utilitzar supositoris de glicerina o microenemes. Si cal utilitzar laxants, són preferibles aquells que incrementen el bolus com la metilcel·lulosa o el plantago ovata o els osmòtics: la lactulosa i el lactitol.

Els pacients amb problemes de restrenyiment de més difícil control i aquells amb incontinència fecal haurien de ser avaluats de manera especialitzada.

12 DISFUNCIÓ SEXUAL⁹

En l'home pot donar lloc a disfunció erèctil i/o d'ejaculació i en la dona sequedat vaginal, i en ambdós pot presentar-se com disminució de la libido, hipo o anorgàsmia. Es recomana l'ús de fàrmacs inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5 (vardenafil, sildenafil, tadalafil) en la disfunció erèctil. Si no és eficaç es pot plantejar l'ús de prostaglandina E1 injecció intracavernosa o intrauretral. Per la sequedat vaginal es recomanen lubricants d'ús local amb estrògens a dosis baixes.

13 CONCLUSIONS

L'EM és una malaltia crònica, de semiologia variable, que pot afectar de manera directa o indirecta a diversos sistemes, per la qual cosa el seu maneig s'ha d'enfocar des d'un punt de vista multidisciplinari. Atenent a un sentit holístic en l'abordatge de la malaltia, no només s'han d'atendre aquells aspectes funcionals i estructurals, sinó també els factors d'activitat i participació, així com els ambientals.

Hi ha molt pocs estudis específics que demostren la eficàcia dels tractaments simptomàtics en la EM (fampridina-LP i TCH + cannabidiol serien l'excepció), per tant el seu ús serà totalment individualitzat i es haurà de tenir en compte la balança entre el benefici i el risc de cadascú.

Els pacients haurien de ser avaluats pel metge rehabilitador en funció del seu estadi clínic. Les diferents actuacions en l'àmbit rehabilitador haurien de realitzar en funció d'objectius explícits que hauria de ser reavaluats periòdicament.



BIBLIOGRAFIA

1. Kesselring J, Coenen M, Cieza A, Thompson A, Kostanjsek N, Stucki G. *Developing the ICF Core Sets for multiple sclerosis to specify functioning*. Mult Scler. 2008 Mar;14(2):252-4. Epub 2007 Nov 6.
2. <http://www.icf-research-branch.org/icf-core-sets-projects-sp-1641024398/neurological-conditions/development-of-icf-core-sets-for-multiple-sclerosis-ms>
3. Castellano-del Castillo M.A., Lacasa-Andrade M.E., Hijós-Bitrián E., Mambona-Girón L., Sebastiá-Vigatá E., Vázquez-Sasot A. *Efectividad de la rehabilitación en la esclerosi múltiple*. Rehabilitación 2014 January–March 2014;1: 46-53
4. *Multiple Sclerosis. National Clinical Guideline for diagnosis and management in primary and secondary care*. The Royal College of physicians
5. *Guía Clínica para al atención de personas con esclerosi múltiple*. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. 2012.
6. Khan F, Pallant JF, Brand C, Kilpatrick TJ. *Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79:1230-5.
7. Terré-Boliart R, Orient-López F. *Tratamiento rehabilitador en la esclerosi múltiple*. Rev Neurol 2007; 44(7):426-431
8. Andreasen AK, Stenager E and Dalgas U. *The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis*. Mult Scler 2011 17(9) 1041–1054.
9. Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A. *Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis*. Handb Clin Neurol 2014; 122:513-62. Multiple sclerosis and Related Disorders.
10. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. *A double blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis*. Neurol Res.2010;32(5):451-9.
11. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis*. Eur J Neurol. 2011;18(9):1122-31.
12. Martínez-Rodríguez JE, Munteis E, Carreno M, Blanco Y, Roquer J, Abanades S, et al. *Cannabis use in Spanish patients with multiple sclerosis: fulfilment of patients' expectations?* J Neurol Sci. 2008;273(1-2):103-7.
13. Chwieduk CM, Keating GM. *Dalfampridine Extended Release: In Multiple Sclerosis*. CNS Drugs 2010;24(10):883-891.
14. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. *A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis*. Ann. Neurol. 2010;68(4):494-502.
15. Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, et al. *Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis*. Neurology 2008;71(15):1134-1141.
16. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. *Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, controlled trial*. The Lancet 2009;373(9665):732–738.
17. Goodman AD, Cohen JA, Cross A, et al. *Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study*. Mult. Scler. 2007;13(3):357-368.
18. Gilbert J, Miller A, Perrin Ross A. *Dalfampridine Extended Release Tablets—Clinical Need and Use*. US Neurol. 2010;6(2):76-81.
19. Espejo C, Montalban X. *Dalfampridine in multiple sclerosis: From symptomatic treatment to immunomodulation*. Clin. Immunol. 2012;142(1):84-92.
20. Hobart JC, Riazi 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):31-36.
21. Coleman CI, Sobieraj DM, Marinucci LN. *Minimally important clinical difference of the Timed 25-Foot Walk Test: results from a randomized controlled trial in patients with multiple sclerosis*. Curr. Med. Res. Opin. 2012;28(1):49-56.
22. Fernandez O, Berger T, Hartung H-P, Putzki N. *Historical overview of the rationale for the pharmacological use of prolonged-release fampridine in multiple sclerosis*. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2012;5(6):649-65.
23. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. *Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2011. Issue 11. Art. No.: CD009131.



ANNEX 1

Llistat dels principals tractaments simptomàtics comentats en aquest capítol

	Dosi mínima/dia	Dosi màxima/dia		Dosi mínima/dia	Dosi màxima/dia
AMANTADINA (Amantadine®) Presentació: 100 mg	100 mg/24h	100 mg/12 h	PAROXETINA (seroxat®) (paroxetina EFG) Presentació: 20 mg	20 mg/24h	20 mg/24h
BACLOFEN (Lioresal®) Presentació: 10 i 25 mg	5 mg/8h	125 mg/8h	PREGABALINA (lyrica®) (pregabalina EFG) Presentació: 25, 75, 150 mg	75 mg/24h	300 mg/12h
CARBAMAZEPINA (Tegretol®) (CBZ EFG) Presentació: 200 i 400 mg	200 mg/24h	400 mg/8h	PRIMIDONA (mysoline®) Presentació 250 mg	¼ /24h	250 mg/24h
CLONAZEPAN (rivotril®) Presentació: 0,5, 2 mg i sol.lució 2.5 mg/ml	0.5 mg/nit 3 gotes/ nit	1.5 mg/8h	PROPRANOLOL (sumial®) Presentació 10,40 i 160 mg	40 mg/8-12h	240 mg/24h
DALFAMPRIDINA (Fampyra®) Presentació: 10 mg	10 mg/12h	10 mg/12h	SOLIFENACINA (vesicare®) Presentació 5 i 10 mg	5 mg/24h	10 mg/24h
DULOXETINA (xeristar®) (cymbalta®) Presentació: 30 i 60 mg	30 mg/24h	60 mg/24h	TAMSULOSINA (omnic®) (urolosin®) Presentació 0.4mg alliberament prolongat	0.4 mg/24h	0.4 mg/24h
FLUOXETINA (prozac®) (fluoxetina EFG) Presentació: 20mg	20 mg/24h	20 mg/24h	TETRAHIDROCANNABINOL + CANNABIDIOL (sativex®) Presentació: esprai bucodispersable 100 microlitres	1 pul./ 24h	12 pul./ 24h en 3 ó 4 preses
GABAPENTINA (neurontin®) (Gabapentina EFG) Presentació: 300, 400, 600 i 800 mg	300 mg/8h	1200 mg/8h	TIZANIDINA (sirdalud®) Presentació 2 i 4 mg	2 mg/8h	36 mg/24h
MODAFINIL (modiodal®) Presentació: 100 mg	100 mg/matí	400 mg/24h	TOLTERODINA (urotrol®) (detrusitol®) Presentació 2 i 4 mg	2 mg/12h	4 mg/24h
ONDANSETRON Presentació: 4 i 8 mg	4 mg/24h	8 mg/12h	VENLAFAXINA (vandral®) (dobupal®) (venlafaxina EFG) Presentació:37,5, 50, 75 i 150 mg	75 mg/24h	375 mg/24h
OXCARBAZEPINA (trileptal®) (epilexter®) (oxcarbazepona EFG) Presentació: 150, 300 i 600 mg	150 mg/12h	2400 mg/24h			
OXIBUTININA (ditropan®) Presentació: 5 mg alliberament retardada	5 mg/24h	20 mg/24h			



ANNEX 2

Llistat dels principals tractaments simptomàtics comentats en aquest capítol

Funcions Corporals

- b130 Energia i funcions d'accionament
- b152 Funcions emocionals
- b164 Funcions cognitives de nivell superior
- b210 Funcions visuals
- b280 Sensació de dolor
- b620 Funcions urinàries
- b730 Funcions de potència muscular
- b770 Funcions de patró de la marxa

Estructures Corporals

- S110 Estructura del cervell
- S120 Estructures de la medulla espinal i relacionats

Activitats i Participació

- d175 Resolució de problemes
- d230 Dur a terme la rutina diària
- d450 Caminar
- d760 Relacions familiars
- d850 Treball remunerat

Factors Ambientals

- e310 Família propera
- e355 Professionals de la salut
- e410 Actituds individuals dels membres de la família propera
- e580 Serveis de salut, sistemes i polítiques



14.

Tractament de la primera brotada o síndrome clínica aïllada

Autors

Dra. Yolanda Blanco

Hospital Clínic de Barcelona

El terme síndrome clínica aïllada (SCA) s'aplica en la pràctica neurològica contemporània per descriure el primer episodi clínic en el qual el pacient té símptomes i signes, com a mínims 24 hores de durada, suggestius d'un procés desmielinitzant inflamatori del sistema nerviós central. Es tracta per tant d'un únic episodi d'instauració aguda o esdeveniment monofàsic.¹

Els criteris d'indicació de l'ús de fàrmacs immuno-moduladors a la SCA pretenen identificar els pacients amb alt risc de desenvolupar un segon esdeveniment clínic o EM definida clínicament (EMDC). Això es defineix en la fitxa tècnica dels productes aprovats com "pacients amb un únic esdeveniment desmielinitzant amb un procés inflamatori actiu, si és prou greu com per justificar el tractament amb corticosteroides intravenosos, si s'han exclòs diagnòstics alternatius i si resulten tenir un risc elevat per al desenvolupament d'EM definida clínicament". Així la presència d'una SCA no implica en si mateix la necessitat de tractament amb teràpies modificadores del curs de la malaltia.

Com més gran sigui el risc d'un segon esdeveniment clínic més gran serà el benefici que obtingui el pacient en ser tractat. Podem considerar pacients amb SCA d'alt risc de conversió a EMDC aquells que presenten 3 de 4 criteris Barkhof de disseminació a l'espai o almenys 9 lesions a la ressonància cerebral. Altres criteris que també augmentarien el risc de conversió a EMDC serien la presència de bandes oligoclonals d'IgM (lípidio-específiques), i la presència de lesions captants i no captants a la mateixa ressonància.

Els fàrmacs aprovats per l'Agència Espanyola del Medicament amb indicació a la SCA d'alt risc per EMDC són: Avonex®, Betaferon®, Rebif® i Copaxone®. Cinc assaigs clínics aleatoritzats (ACA) controlats amb placebo han demostrat l'eficàcia de l'interferó beta (IFN beta) i l'acetat de glatiràmer (AG) en el tractament de la SCA (taula 1).²⁻⁶ Recentment s'han publicat els resultats de teriflunomida a la SCA, si bé aquest fàrmac ha estat només aprovat per al seu ús en EM recurrent-remitent.⁷



L'estudi CHAMPS va demostrar que l'IFN beta 1a 30 micrograms im/setmana reduïa de forma significativa la probabilitat acumulada de conversió a EMDC en comparació amb placebo (35% vs 50% a 3 anys, risc relatiu =0,56; IC 95%=0,38- 0,81; p=0,002).²

L'estudi ETOMS va mostrar un temps significativament més llarg fins a la conversió a EMDC en el grup de tractament amb INF beta 1a 22 micrograms/setmana que en el grup placebo (percentil 30: 569 dies en el grup IFN- beta i 252 dies en el grup placebo; HR= 0,65; IC 95%= 0,45-0,94; p=0,023).³

L'estudi BENEFIT també va mostrar un temps significativament més llarg fins a la conversió a EMDC en el grup de tractament amb INF beta 1b 250 micrograms sc 3 vegades/setmana que en el grup placebo (percentil 25: 618 dies en el grup IFN beta i 255 dies en el grup placebo; HR= 0,50; IC95%=0,36-0,70; p<0,0001).⁴

Més recentment l'estudi REFLEX comparà INF beta 1a 44 micrograms sc 3 vegades/setmana amb INF beta 1a 44 micrograms sc/setmana i amb placebo.⁵ Tant la dosi alta com la baixa van ser capaces de reduir la probabilitat acumulada de conversió a EMDC en comparació amb placebo [(dosis alta vs placebo: 20,6% vs 37,5%; HR= 0,48 (IC 95% = 0,31-0,73); p= 0,0004); (dosis baixa vs placebo: 21,6% vs 37,5%, HR= 0,53 (IC 95% =0,35-0,79); p=0,0023)]. No obstant això, la dosi alta no va mostrar diferències significatives en comparació a la dosi baixa.

Pel que fa a AG l'estudi preCISe mostrà que AG 20 mil·ligrams sc/diari allargava de manera significativa el temps fins a la conversió a EMDC en comparació amb placebo (percentil 25: 722 dies al grup placebo davant 336 dies al grup de tractament; HR= 0,55; 95% CI= 0,40-0,77; p=0,0005).⁶

Pel que fa a teriflunomida l'estudi TOPIC evidencià que teriflunomida 14 mil·ligrams/dia reduïa significativament el risc d'un segon esdeveniment clínic en comparació a placebo (HR = 0,57; IC 95% = 0,38-0,87; p = 0,009).⁷ Així, a les 108 setmanes la probabilitat acumulada de conversió a EMDC va ser un 24,0% (IC 95% = 17,0-31,0) en el grup de teriflunomida 14 mg, i un 35,9% (IC 95% =27, 8-43,9) en el grup placebo.

Tanmateix, la revisió sistemàtica de Clerico et al va incloure 3 ACA amb IFN beta 1a i 1b comparat amb placebo en 1.160 pacients amb un únic episodi desmielinitzant i amb una RM positiva (estudi BENEFIT, estudi CHAMPS, estudi ETOMS).⁸ Si bé els 3 estudis van utilitzar diferents dosis i tipus d'IFN beta, a l'any de tractament la proporció de pacients que van convertir a EMDC va ser significativament menor en els pacients tractats amb IFN beta que en els tractats amb placebo (OR= 0,53; IC 95%= 0,40-0,71; I² 0%) i aquest resultat es va mantenir als 2 anys (2 ACA: estudi ETOMS, estudi BENEFIT, 768 pacients, OR= 0,52; IC 95% 0,38-0,70; I² 12%).

Pel que fa a les troballes en RM cerebral, en l'estudi CHAMPS es va observar una diferència significativa en el nombre de noves lesions o lesions que augmenten de volum en seqüències T2 als 12 mesos de tractament (275 pacients, 2,1 ± 3,3 al grup de tractament vs 4,0 ± 5,0 en el grup de placebo; p<0,001). També es van observar diferències significatives en el nombre acumulat de lesions que realcen amb gadolini als 12 mesos (271 pacients, 0,7 ± 2,0 en el grup de tractament vs 1,6 ± 3,8 en el grup de placebo, p = 0,02) i en el canvi en el volum de les lesions en T2 (p = 0,004).²

A l'estudi EtOMS es va observar una diferència significativa en el nombre de noves lesions o lesions que augmenten de volum en seqüències T2 als 24 mesos (290 pacients, p<0,001) i en el canvi en el volum de les lesions en T2 (114 pacients; p=0,002), però no es van observar diferències en les lesions que realçaven amb gadolini (290 pacients; p = 0,809) als 24 mesos de tractament.³

A l'estudi BENEFIT també es van observar diferències significatives en el nombre de lesions actives en seqüències T2 (definides com lesions noves, que augmenten de volum o lesions que realcen amb gadolini; 468 pacients, 3,7 ± 8,2 en el grup de tractament vs 8,5 ± 13,9 en el grup de placebo; p<0,0001), així com en el canvi en el volum de les lesions en seqüències T2 (468 pacients; p<0,05).⁹

A l'assaig preCISe el nombre de noves lesions en seqüències T2 es va reduir en un 58% (0,7 en el grup d'AG vs 1,8 en el grup de placebo) a favor del grup de tractament (222 pacients, RR 0,42; IC 95% 0,29-0,61; p < 0,0001) i el canvi de volum de les lesions en seqüències T2 va ser menor en el grup d'AG enfront del grup placebo (geometric mean ratio 0,75; IC 95% 0,64-0,87; p=0,0002). Els pacients en tractament amb AG van tenir una reducció significativa en el nombre de lesions que realçaven amb gadolini en comparació amb placebo (222 pacients, 0,40; IC 95% 0,30-0,55; p < 0,0001).⁶

Resum de l'evidència

En pacients amb un únic episodi desmielinitzant o SCA i una RM cerebral compatible amb EM, l'IFN beta en comparació amb placebo ha mostrat una proporció significativament menor de pacients que desenvolupen una EMDC, un temps fins a la conversió significativament més llarg i una probabilitat de conversió a EMDC menor. També s'han observat un nombre significativament menor de noves lesions o lesions que augmentaven de volum en seqüències T2, així com de lesions que realçaven amb gadolini. En pacients amb una SCA, l'AG disminueix el risc de conversió a EMDC, així com el nombre i canvi de volum de noves lesions en seqüències T2 i el nombre de lesions que realcen amb gadolini a la RM cerebral. Teriflunomida també ha demostrat un descens significatiu en la proporció de pacients que converteixen a una EMDC en comparació a placebo.



Taula 1: Assajos clínics aleatoritzats i controlats amb placebo de tractament de la síndrome clínica aïllada

Assaig Clínic	Fàrmac	Criteris d'inclusió	Temps fins conversió a EMDC	Probabilitat acumulada de conversió a EMDC (tractament vs placebo)
² CHAMPS, Jacobs 2000	IFN beta 1a 30mcg i.m. setmanal N=383	- 18-50 anys edat - ≥ 2 lesions cerebrals en RM clínicament silents d'almenys 3mm de diàmetre i característiques de EM (almenys una periventricular u ovoïdea)		A 2 anys: 21% vs 39% A 3 anys: 35% vs 50% Riesgo relativo 0,56; IC95% 0,38 a 0,81; p= 0,002
³ ETOMS, Comi 2001	FN beta 1a 22mcg s.c. setmanal N=309	- 18-40 anys edat - ≥ 4 lesions cerebrals en T2; o ≥ 3 lesions en T2, si almenys una és infratentorial o captant de contrast	Percentil 30: 569 dies en el grup IFN beta i 252 dies en el grup placebo (HR 0,65; IC95% 0,45 a 0,94; p=0,023)	A 2 anys: 34% vs 45%; p= 0,047
⁴ BENEFIT, Kappos 2006	IFN beta 1b 250mcg s.c. a dies alterns N=468	- 18-45 anys edat - EDSS 0-5.0 - ≥ 2 lesions cerebrals en T2 (d'almenys 3 mm, y almenys una ovoïdea, periventricular, o infratentorial)	Percentil 25: 618 dies en el grup IFN beta i 255 dies en el grup placebo (HR 0,50; IC95% 0,36 a 0,70, p<0,0001)	A 2 anys: 28% vs 45%; p < 0,0001
⁶ PreCISe, Comi 2009	AG, 20mg s.c. a diari N=481	- 18-45 anys edat - ≥ 2 lesions cerebrals en T2 d'almenys 6 mm de diàmetre	Percentil 25: 336 dies en el grup AG i 722 dies en el grup placebo (HR 0,55; IC95% 0,40 a 0,77; p=0,0005)	A 2 anys: 24,7% vs 42,9%; p=0,0005
⁵ REFLEX Comi 2012	INF beta 1a 44 mcg s.c. setmanal o 3 vegades a la setmana N=515	- 18-50 anys edat - EDSS 0-5.0 - ≥ 2 lesions cerebrals silents de 3 mm o més en T2, almenys una ovoïdea, periventricular o infratentorial		A 2 anys: · 3 vegades/s vs placebo: 20,6% vs 37,5%; HR 0,48 (IC95% 0,31 a 0,73); p= 0,0004 · setmanal vs placebo: 21,6% vs 37,5%; HR 0,53 (IC95% 0,35 a 0,79), p= 0,0023 · 3 vegades/s vs setmanal: 20,6% vs 21,6%; HR 0,90 (IC95% 0,56 a 1,43); n.s.
⁷ TOPIC, Miller 2014	Teriflunomida 14 mg v.o. a diari N=614	- 18-55 anys edat - ≥ 2 lesions cerebrals en T2 d'almenys 3 mm de diàmetre		A 108 setmanes: 24% vs 35,9%; HR 0,574, IC95% 0,379 a 0,869; p=0,0087

EMDC: EM definida clínicament; SCA: síndrome clínica aïllada; INF: interferó; AG: acetat de glatiràmer; T2: seqüències potenciades a T2 en RM cerebral; IC95%: interval de confiança del 95%; HR: hazard ratio



BIBLIOGRAFIA

1. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. *Clinically isolated syndromes*. *Lancet Neurol* 2012; 11: 157–69.
2. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW. *Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis*. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(13):898-904.
3. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeltrayers P, Sorensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR. *Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study*. *Lancet*. 2001 ;357(9268):1576-82.
4. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R. *Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes*. *Neurology*. 2006;67(7):1242-9.
5. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Casset-Semanaz F, Hennessy B, Moraga MS, Rocak S, Stubinski B, Kappos L. *Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial*. *Lancet Neurol*. 2012 ;11(1):33-41.
6. 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(9700):1503-11.
7. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Bauer D, Benamor M, Truffinet P, O'Connor PW; TOPIC Study Group. *Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Neurol* 2014; 13: 977–86.
8. Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice GPA, Tintore M, Durelli L. *Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005278.
9. Barkhof F, Polman CH, Radue EW, Kappos L, Freedman MS, Edan G, et al. *Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: integrated 2-year results*. *Arch Neurol*. 2007;64(9):1292-8.



15.

Tractament de l'EM Pediàtrica

Autors

Dra. Thaís Armangué

Dra. Mar Tintoré

*Hospital Vall d'Hebron, CEMCAT.
Barcelona*

1

INTRODUCCIÓ

Tot i que l'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia desmielinitzant inflamatòria crònica que afecta majoritàriament a adults joves, fins el 2-10% dels pacients poden presentar els primers símptomes durant l'edat pediàtrica.¹⁻³ L'EM pediàtrica suposa un repte diagnòstic i terapèutic donant algunes característiques diferencials de la malaltia en aquestes edats, així com per la falta d'assajos clínics aleatoritzats que incloguin pacients menors de 18 anys. La majoria de pacients amb EM pediàtrica presenten un curs remitent-recurrent, sent excepcional l'EM progressiva primària i sempre cal descartar altres entitats davant d'aquesta sospita diagnòstica.^{1,3} Comparats amb els pacients amb un inici a l'edat adulta, els pacients que debuten a la infància o a l'adolescència presenten un índex més alt de brots durant els primers anys després del diagnòstic,⁴ tot i

que tardaran de mitjana 10 anys més en desenvolupar un curs secundàriament progressiu, quan l'adquireixin ho faran sent 10 anys més joves que els pacients que inicien els símptomes a la tercera dècada.⁵ A més a més, tot i que durant l'edat pediàtrica no són freqüents les seqüeles motores ni la discapacitat residual, és comuna l'afectació cognitiva precoç en aquests pacients.^{6,7}

Per aquests motius, tot i la falta d'assajos doble cec, aleatoritzats, controlats amb placebo en aquestes edats, existeix un consens internacional en la necessitat del tractament precoç amb fàrmacs immunomoduladors dels pacients amb EM pediàtrica.^{8,9} A més existeixen sèries retrospectives i estudis prospectius observacionals de nens i adolescents tractats amb fàrmacs immunomoduladors de primera línia, amb bona tolerància i una resposta de prevenció de brots similar a l'observada en adults.¹⁰⁻¹⁵ Recentment per instruccions de les agències europea i americana reguladores dels medicaments (EMA i FDA), que coincideixen amb la necessitat de la realització d'estudis d'eficàcia i seguretat dels nous medicaments per l'EM en l'edat pediàtrica, actualment s'estan duent a terme



alguns estudis aleatoritzats amb aquests fàrmacs en pacients menors de 18 anys (<https://clinicaltrials.gov/>).

En aquesta revisió es discutiran algunes particularitats del diagnòstic d'EM a l'edat pediàtrica, el maneig de les exacerbacions agudes així com el tractament immunomodulador crònic.

2

PARTICULARITATS EN EL DIAGNÒSTIC DE L'EM PEDIÀTRICA

Anteriorment, pel diagnòstic d'EM, es requeria evidència clínica i/o radiològica de casos repetits del sistema nerviós central d'etiologia inflamatòria separats en temps i en espai. Des del 2010 amb la revisió dels criteris de McDonald,¹⁶ el diagnòstic d'EM és possible ja en un primer brot, si es compleixen uns criteris radiològics específics de disseminació en espai (DIS) i temps (DIT). Aquests criteris requereixen almenys dues lesions clínicament silents, localitzades en 2 de les 4 àrees típiques d'EM (DIS): periventricular, juxtacortical, infratentorial i medul·la espinal; i requereixen que almenys una d'aquestes lesions realci amb gadolini, mentre que almenys una altra no ho faci (DIT). Els pacients també poden complir els criteris diagnòstics d'EM de 2010 si presenten després d'un primer episodi neurològic d'etiologia demielinizant, un segon episodi després d'un període de 30 dies que afecti a una zona diferent del SNC, o si en una RM de seguiment s'observa com a mínim una nova, complint així també criteris de DIT.¹⁶

A l'edat pediàtrica els criteris revisats de McDonald 2010 s'han estudiat en pacients amb EM i síndrome clínic aïllat (CIS).^{17,18} En edats iguals o major a 12 anys aquests criteris han mostrat un valor predictiu positiu del 76% i un valor predictiu negatiu del 100% considerant adequada la seva aplicació.¹⁷⁻¹⁹ Aquests criteris però tenen un valor predictiu menor en nens petits i no són aplicables en un context d'encefalomielitis aguda disseminada (ADEM) pel que el diagnòstic d'EM en un únic brot clínic utilitzant els criteris radiològics de DIT i DIS només és possible en pacients d'edat igual o superior a 12 anys, requerint en pacients més joves un nou episodi clínic o radiològic (veure Taula 1).¹⁹

A més a més, per la confirmació del diagnòstic d'EM a l'edat pediàtrica i abans de plantejar-nos un tractament immunomodulador crònic és necessària l'exclusió d'algunes entitats que poden simular EM. Segons l'escenari clínic aquestes entitats poden incloure ADEM, la neuromielitis òptica (NMO), els trastorns reumatològics (ex. lupus), les vasculitis primàries o les infeccions del sistema nerviós central (SNC), i les

leucoencefalopaties no inflamatòries.¹⁹ Per la seva freqüència en l'edat pediàtrica l'ADEM requereix una especial atenció. Els pacients amb ADEM es caracteritzen per presentar disfunció neurològica multifocal acompanyada d'encefalopatia i lesions desmielinizants grans (>1-2cm), difuses i poc definides en la RM, sent freqüent també l'afectació de la substància gris central (tàlam i ganglis basals)¹⁹. Tot i que fins a un 2-18%²⁰⁻²² dels pacients que debuten en forma d'ADEM poden acabar sent diagnosticats d'EM durant l'evolució, l'habitual és que aquests pacients presentin un curs monofàsic i no requereixin un tractament immunomodulador crònic. Per aquest motiu, segons els criteris recentment revisats del grup Internacional d'Estudi de l'EM pediàtrica,¹⁹ en un pacient que inicialment s'havia presentat amb un episodi desmielinitzant encefalopàtic compatible amb ADEM requereix per ser diagnosticat d'EM, un segon episodi clínic que compleixi 3 condicions: a) episodi que no cursi amb encefalopatia, b) el període entre ambdós episodis ha de ser superior a 3 mesos, i 3) l'episodi s'ha d'associar a lesions a la RM que compleixin els criteris de DIS (veure Taula 1). Tot i que la NMO és excepcional a l'edat pediàtrica, també és important descartar aquesta entitat abans d'iniciar un tractament immunomodulador crònic doncs s'ha descrit que el tractament amb interferó/natalizumab en aquests pacients no només no és efectiu sinó que pot exacerbar la malaltia.²³ A més, a l'edat pediàtrica algunes formes de NMO poden presentar lesions centrals en la RM cerebral simulant EM o ADEM.^{24,25} Caldria sospitar aquesta entitat quan trobem lesions extenses medul·lars o del nervi òptic o en localitzacions en zones riques en AQP4 com les zones periventriculars del III i del IV ventricle, la substància gris periaqueductal i parahipocampal.²⁵

3

TRACTAMENT DE L'EM A L'EDAT PEDIÀTRICA

3.1. Tractament farmacològic de les exacerbacions

Les recomanacions del tractament de les exacerbacions de l'EM pediàtrica es basen en l'àmplia experiència d'aquests fàrmacs en EM en adults doncs hi ha pocs estudis en població pediàtrica. El tractament està indicat quan l'exacerbació associa a símptomes que causen una disfunció moderada o rellevant.

Glucocorticoids: S'ha demostrat que el tractament amb corticosteroids en adults disminueix la duració dels símptomes associats a l'exacerbació i disminueix el nombre de lesions captants en la RM.²⁶ Tot i que no hi ha



estudis en edat pediàtrica són el tractament estàndard de primera línia també en aquestes edats,⁸ i el fàrmac més usat és la metilprednisolona endovenosa (EV) durant 3 – 5 dies (dosis: 30mg/kg/dia, màxim 1000mg/dia). Tot i que no hi ha casos reportats en nens, alguns estudis preliminars en adults apunten que el tractament amb altes dosis de corticoides orals podria ser igual d'efectiu que el tractament endovenós.²⁷

Tot i que en general el tractament de curta durada amb corticoides és ben tolerat, el tractament crònic o freqüent amb aquest fàrmac així com la hipersensibilitat en alguns pacients pot tenir efectes greus i rellevants a l'edat pediàtrica. Els efectes més freqüents inclouen canvi en el caràcter (irritabilitat, insomni) i les molèsties gastrointestinals. D'altres efectes potencialment greus són el sagnat gastrointestinal, la hipertensió, el glaucoma, i l'hiperglicèmia. Per minimitzar aquests efectes es recomana una dosi única diària matutina, així com la profilaxi gastrointestinal amb antiàcids, i la monitorització de la tensió arterial i la glicèmia. El tractament crònic amb corticoides pot tenir greus conseqüències en l'edat pediàtrica i algunes de les complicacions associades són la necrosi vascular, l'osteoporosi, l'impacte en el creixement, l'edema, i l'obesitat.

Gammaglobulines EV: Tot i que hi ha casos pediàtrics reportats amb bona resposta a aquest tractament en pacients amb síndromes desmielinitzants adquirits (principalment en ADEM amb resposta parcial a corticosteroids), no hi ha estudis controlats.²⁸ La dosi habitual és de 2gr/kg repartida entre 1 i 5 dies. Per evitar possibles efectes durant la infusió (cefalea, miàlgia, febre), cal iniciar la infusió a baixa velocitat, i es recomana la premedicació amb difenhidramina i/o paracetamol.

Recanvi plasmàtic: Es creu que l'efecte es deu a una neteja dels auto-anticossos i de les citocines proinflamatòries de la sang, demostrant-ne la seva utilitat especialment en malalties desmielinitzants amb un component predominant humoral com és la NMO. Es considera actualment un tractament a considerar en pacients amb un brot desmielinitzant greu o fulminant que no respon a corticosteroids.²⁹ Típicament consisteix en múltiples sessions (de 5 a 7) de recanvi plasmàtic durant un curs de 2 setmanes. Les complicacions associades a aquesta tècnica inclouen complicacions associades al catèter central i la depleció de factors de coagulació i electrolits.²⁹

3.2. Teràpies modificadores del curs de la malaltia o immuno-moduladores cròniques

3.2.1. Teràpies de primera línia

Tot i que no hi ha assajos clínics aleatoritzats en EM pediàtrica, hi ha nombrosos estudis retrospectius que han avaluat l'ús fora de fitxa tècnica de l'interferó

l'acetat de glatiràmer en pacients pediàtrics amb EM, mostrant una bona tolerància i una efectivitat similar a la reportada en adults.

Acetat de glatiràmer: compost per una barreja de polipèptids sintètics de 4 aminoàcids (L-alanina, L-àcid glutàmic, L-lisina i L-tirosina), similars a la proteïna bàsica de la mielina.³⁰ Es creu que actua modulant el funcionament de les cèl·lules presentadores d'antígens i l'efecte de la secreció de citocines per part dels limfòcits T CD4+.³¹ Estudis retrospectius en nens amb EM han mostrat una bona tolerància i una resposta similar a la reportada en adults.¹⁰⁻¹² La dosi estàndard és de 20 mg via subcutània diària. En breu disposarem de la presentació de 40mg 3 vegades a la setmana. Els efectes secundaris més freqüents són les reaccions locals en el lloc d'injecció (dolor, eritema, edema) pel que és necessari rotar la zona d'injecció. També són freqüents les reaccions post-injecció immediates (ansietat, dispnea, rubefacció, palpitations) que solen resoldre's sense intervenció en pocs minuts.³⁰

Interferó beta: Actua com immunomodulador amb diferents mecanismes incloent la inhibició de les cèl·lules T autoreactives, augmentant la producció de citocines anti-inflamatòries, reduint les citocines proinflamatòries, i disminuint la migració dels leucòcits al sistema nerviós central.³² En els últims 10 anys estudis observacionals han avaluat l'eficàcia i la tolerabilitat de pacients pediàtrics amb EM tractats amb aquests fàrmacs i els resultats són paral·lels als reportats en adults.^{10,11,13-15}

Les dosis emprades per l'interferó beta 1a són de 22mcg o 44mcg per via subcutània, 3 cops a la setmana, o de 30mcg via intramuscular 1 cop a la setmana. Per l'interferó beta 1b la dosi estàndard emprada és de 0,25mg via subcutània a dies alterns. Els efectes més freqüents en totes les presentacions són els símptomes pseudo-gripals (miàlgia, fatiga, cefalea, febre) el dia de la injecció, que poden ser minimitzats mitjançant l'administració d'antipirètics el mateix dia, i un increment gradual de la dosi durant les primeres 4-6 setmanes. Es pot observar un augment de les transaminases i efectes de supressió medul·lar (principalment linfopènia), però sol ser transitori i asimptomàtic. Altres efectes mes discutits poden ser empitjorament de símptomes depressius, i desenvolupament d'altres malalties autoimmunes (trombocitopènia idiopàtica i hiper/hipo tiroïdisme).¹³⁻¹⁵ Es recomanen controls analítics trimestrals durant els primers 6 mesos i posteriorment cada 6 mesos.

3.2.1. Teràpies de segona línia

Natalizumab: Anticòs monoclonal dirigit contra la unitat alfa 4 de les integrines alfa4beta1 i alfa4beta7. Aquestes molècules són expressades a la superfície dels limfòcits permetent la seva adhesió a l'endoteli vascular i la transmigració al SNC. El natalizumab ha demostrat en adults ser el fàrmac més efectiu en l'EM



remitent-recurrent, amb una disminució dels brots fins al 70% comparat amb placebo.³³ Tot i així degut als seus efectes potencialment greus, principalment la leucoencefalopatia progressiva multifocal (PML), el seu ús s'ha limitat en nens amb malaltia refractària i poca tolerància a les medicacions de primera línia. Hi ha alguns estudis que descriuen els efectes de natalizumab en nens.³⁴⁻³⁶ L'estudi més gran inclogué 55 pacients amb EM pediàtrica activa que van rebre una mitjana de 26 infusions.³⁴ En aquest estudi, la majoria de pacients presentaren una reducció de les puntuacions de discapacitat a l'escala Expanded Disability Status Scale Score (EDSS), disminuint de 2.7 a 1.9 de mitjana, i una disminució de l'activitat en la RM. Donat que la PML és una infecció oportunista relacionada amb el virus JC i que el seu risc és més elevat en pacients que han rebut immunosupressió prèvia, es recomana l'avaluació individualitzada i constant del risc d'aquesta complicació quan es considera el tractament amb natalizumab. Tot i que inicialment s'havia reportat una baixa seroprevalència del virus JC en pacients pediàtrics sans (21%),³⁷ un estudi recent en pacients amb EM pediàtrica reportà que fins la meitat dels pacients havien estat exposats al virus als 6 mesos del diagnòstic d'EM, calculant una seroconversió anual de 4.37% en pacients que inicialment eren seronegatius.³⁸ La dosi emprada habitual de natalizumab és de 300mg EV cada 4 setmanes. Els efectes secundaris més freqüents són les reaccions d'hipersensibilitat, la cefalea, alteracions hematològiques menors (leucocitosis, anèmia).^{35,36} La PML és la complicació potencialment més greu, i tot i que no s'ha reportat cap cas fins el moment en població pediàtrica amb EM, es recomana la re-determinació dels anticossos contra JC en pacients seronegatius o en títols baixos de JC (<1,5) en tractament amb natalizumab cada 6 mesos per re-avaluar el risc d'aquesta complicació. Cal que es plantegi la supressió del tractament si es considera que els riscos d'aquesta complicació superen els beneficis i discutir-ho amb el pacient i la família, sobretot en pacients amb una durada de tractament superior a 2 anys, antecedents d'immunosupressió prèvia, i/o amb títols alts de JC (>1,5). En quant a la vigilància per RM d'aquesta complicació, es proposa un control anual pels pacients seronegatius o amb una durada de tractament amb natalizumab inferior a 2 anys.³⁹ En els pacients seropositius amb una durada de tractament superior a 2 anys, es recomana un control per RM cranial freqüent, cada 3 mesos si els títols serològics per JC són elevats, i cada 6 mesos si són baixos. Davant la sospita clínica o radiològica d'aquesta complicació cal realitzar un estudi en LCR per PCR contra JC per confirmar el diagnòstic.⁴⁰ En cas de confirmació diagnòstica o alta sospita de PML cal retirar el tractament amb natalizumab i realitzar recanvi plasmàtic per eliminar el fàrmac existent.⁴¹

Ciclofosfamida: Agent alquilant amb potents i variades propietats immunosupressives incloent limfocitotoxicitat. En un estudi retrospectiu que inclogué 17 pacients amb EM pediàtrica progressiva s'observà una

disminució de l'índex de recidives,⁴² tot i que pels seus greus potencials efectes secundaris es considera un tractament de tercera línia⁸. La dosi més emprada habitual és de 600-1000mg/m² EV de forma mensual, ajustant la dosi a la mínima que produeixi una disminució del recompte de leucòcits fins a 3000/mm³ (mesurat als dies 7, 14 i 28 post-infusió). Els efectes secundaris més freqüents són les nàusees i els vòmits, l'increment del risc d'infecció, l'amenorrea, i l'alopècia. Altres efectes potencialment severos inclouen la cistitis hemorràgica, l'infertilitat i el risc a llarg termini de càncer de bufeta i de neoplàsies hematològiques. Per minimitzar l'aparició d'efectes secundaris es recomana la monitorització del recompte de cèl·lules sanguínies previ a l'infusió i als 7, 14 i 28 dies post-infusió, l'administració concomitant de glucocorticoids i ondasetron, pel seu efecte antiemètic, i la monitorització de l'urinoanàlisi, l'ús de mesna i hiperhidratació en cada infusió, i limitar la dosi total administrada durant la vida a 100g per disminuir el risc de càncer de bufeta.⁴³

Rituximab: Anticòs monoclonal dirigit contra la molècula CD20 dels limfòcits B, efectiva en les malalties intervinguda per anticossos incloent la NMO. Tot i que no és un fàrmac aprovat per la FDA o la EMA en el tractament de l'EM, alguns estudis en adults suggereixen que el rituximab podria disminuir la freqüència de brots fins al 50%.⁴⁴ Estudis retrospectius i casos reportats en població pediàtrica amb EM i altres malalties autoimmunes suggereixen que el rituximab és ben tolerat en aquestes edats.⁴⁵⁻⁴⁷ La dosi habitual és de 2 dosi de 750 mg/m²/dosis (màxim 1000mg) amb un interval de 2 setmanes, i es pot readministrar quan s'observa una reconstitució de les cèl·lules B CD19+/CD20+. El rituximab és en general ben tolerat però pot associar a reaccions d'infusió pel que es recomana la premedicació amb glucocorticoids, paracetamol i difenhidramina. Efectes potencialment greus són la reactivació fulminant de la infecció per hepatitis B, i el potencial risc de PML. Aquesta última complicació s'ha descrit fins el moment únicament en pacients amb història prèvia de tractament immunosupressor en pacients amb neoplàsies hematològiques o altres trastorns autoimmunes.

Fàrmacs orals emergents:

Actualment s'estan iniciant estudis aleatoritzats en pacients pediàtrics amb EM amb els nous fàrmacs recentment aprovats per EM en adults incloent el fingolimod, la teriflunomida i el dimetil fumarat (<https://clinicaltrials.gov/>). Tot i que l'administració oral d'aquestes medicacions fa preveure a priori que puguin ser fàrmacs molt atractius pels pacients pediàtrics, donada la falta d'informació sobre seguretat d'aquests nous medicaments en nens actualment no se'n recomana el seu ús fora dels estudis controlats.

Altres recomanacions generals:

Per millorar la qualitat de vida dels pacients amb EM pediàtrica a més dels fàrmacs immunosupressors



també són importants les intervencions no farmacològiques. Alguns estudis han relacionat l'exposició al tabac en la infància i l'obesitat infantil amb un increment del risc d'EM.^{48,49} És important recomanar un estil de vida saludable incloent exercici físic regular, una dieta equilibrada i evitar l'exposició al tabac (de forma activa en adolescents o també de forma passiva a través dels que conviuen amb nens més petits). Síntomes comuns en pacients amb EM pediàtrica com la fatiga (sensació de cansament o falta d'energia), o les alteracions de l'humor, a vegades coexistents, poden beneficiar-se també d'un estil de vida físic i mental saludable. Si els símptomes persisteixen es pot considerar l'ús de tractaments farmacològics com el modafinil o l'amantadina.⁵⁰ El modafinil ha estat estudiat en adults amb EM i fatiga mostrant resultats equívocs, mostrant benefici en els estudis oberts i de cec simple de fase II però sense mostrar diferències significatives en un estudi doble cec controlat amb placebo.^{51,52} Estudis recents en

població pediàtrica han relacionat nivells baixos de vitamina D amb un augment del risc d'EM i amb un increment de l'índex de recidives en pacients amb aquesta malaltia.⁵³ Tot i que no es coneixen quins són els nivells sèrics òptims, es poden recomanar suplementes vitamínics (dosis orals de 800-3000 UI al dia) per mantenir rangs de vitamina D 25 (OH) dins la normalitat (30-80 ng/mL).⁵⁰

Els pacients en els que es preveu una immunosupressió crònica o amb fàrmacs immunosupressors potents cal sempre que sigui possible actualitzar el calendari de vacunes dels pacients o considerar algunes vacunes com la VVZ segons l'estat serològic del pacient previ a l'inici d'aquestes medicacions. Aquest fet és d'especial importància en la població pediàtrica. La majoria dels fàrmacs immunomoduladors poden tenir efectes teratogènics importants, és important considerar aquest risc en els pacients adolescents, discutir-ho amb el pacient i prendre'n les mesures adequades.^{43,50}

Taula 1: Criteris revisats del grup IPMSSG diagnòstics d'esclerosi múltiple a l'edat pediàtrica¹⁹

Complir qualsevol dels següents:

- Dos o més episodis clínics no encefalopàtics (no ADEM-like) d'afectació del SNC d'etiologia presumiblement inflamatòria, separats per més de 30 dies que afectin més d'una àrea del SNC.
- Un episodi no encefalopàtic típic d'EM associat amb troballes a la RM cerebral consistents amb els criteris revisats de Mc Donald 2010 per disseminació en espai (DIS) i en el qual en una RM de seguiment s'observa com a mínim una nova lesió captant o no consistent amb disseminació en temps (DIT).
- Un episodi tipus ADEM seguit d'un episodi clínic no encefalopàtic, després d'un període igual o superior a 3 mesos, i en el qual el segon episodi s'associa a lesions a la RM que compleixen els criteris revisats de Mc Donald 2010 per DIS.
- Un primer, o únic episodi que no compleixi els criteris d'ADEM i en el qual les troballes per RM són consistents amb els criteris revisats de Mc Donald 2010 per DIS i DIT (només aplicable en nens amb edat \geq 12 anys).

Abreviacions: ADEM: encefalomièlitis aguda disseminada; DIS: disseminació en espai; DIT: disseminació en temps; IPMSSG: Grup internacional d'estudi de l'esclerosi múltiple pediàtrica; RM: ressonància magnètica, SNC: sistema nerviós central



BIBLIOGRAFIA

1. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. *Natural history of multiple sclerosis with childhood onset*. *N Engl J Med* 2007;356:2603-2613.
2. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. *Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States*. *Mult Scler* 2009;15:627-631.
3. Banwell B, Krupp L, Kennedy J, et al. *Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study*. *Lancet Neurol* 2007;6:773-781.
4. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. *Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis*. *Arch Neurol* 2009;66:54-59.
5. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. *Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms*. *Neurology* 2002;59:1922-1928.
6. Banwell BL, Anderson PE. *The cognitive burden of multiple sclerosis in children*. *Neurology* 2005;64:891-894.
7. Charvet LE, O'Donnell EH, Belman AL, et al. *Longitudinal evaluation of cognitive functioning in pediatric multiple sclerosis: report from the US Pediatric Multiple Sclerosis Network*. *Mult Scler* 2014;20:1502-1510.
8. Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, Austin TE, Hertz DP, Kuntz NL. *Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists*. *J Child Neurol* 2011;26:675-682.
9. Chitnis T, Tardieu M, Amato MP, et al. *International Pediatric MS Study Group Clinical Trials Summit: meeting report*. *Neurology* 2013;80:1161-1168.
10. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. *Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study*. *Mult Scler* 2005;11:420-424.
11. Ghezzi A. *Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian Co-operative Study*. *Neurol Sci* 2005;26 Suppl 4:S183-S186.
12. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. *Glatiràmer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis*. *Neuropediatrics* 2003;34:120-126.
13. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouvier M, et al. *Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis*. *J Pediatr* 2001;139:443-446.
14. Banwell B, Reder AT, Krupp L, et al. *Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis*. *Neurology* 2006;66:472-476.
15. Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. *Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a*. *Neurology* 2005;64:888-890.
16. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
17. Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, et al. *2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis*. *Ann Neurol* 2012;72:211-223.
18. Sedani S, Lim MJ, Hemingway C, Wassmer E, Absoud M. *Paediatric multiple sclerosis: examining utility of the McDonald 2010 criteria*. *Mult Scler* 2012;18:679-682.
19. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions*. *Mult Scler* 2013;19:1261-1267.
20. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, et al. *MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study*. *Lancet Neurol* 2011;10:1065-1073.
21. Dale RC, Pillai SC. *Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining international consensus definitions*. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:887-893.
22. Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, Suissa S, Tardieu M. *Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse*. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:90-95.
23. Wang KC, Lin KH, Lee TC, et al. *Poor responses to interferon-beta treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with long spinal cord lesions*. *PLoS One* 2014;9:e98192.
24. McKeon A, Lennon VA, Lotze T, et al. *CNS aquaporin-4 autoimmunity in children*. *Neurology* 2008;71:93-100.
25. Lotze TE, Northrop JL, Hutton GJ, Ross B, Schiffman JS, Hunter JV. *Spectrum of pediatric neuromyelitis optica*. *Pediatrics* 2008;122:e1039-e1047.
26. Brusaferrri F, Candelise L. *Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. *J Neurol* 2000;247:435-442.
27. Ramo-Tello C, Grau-Lopez L, Tintore M, et al. *A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS*. *Mult Scler* 2014;20:717-725.
28. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, Veilleux M, Francis G. *Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin*. *Neurology* 2000;54:1370-1372.
29. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. *Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology* 2011;76:294-300.
30. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. *Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial*. 1995. *Neurology* 2001;57:S16-S24.
31. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, et al. *Glatiràmer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action*. *CNS Drugs* 2011;25:401-414.
32. McGraw CA, Lublin FD. *Interferon beta and glatiràmer acetate therapy*. *Neurotherapeutics* 2013;10:2-18.
33. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.



34. Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, et al. *Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases*. *Mult Scler* 2013;19:1106-1112.
35. Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, et al. *Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis*. *Neurology* 2010;75:912-917.
36. Yeh EA, Weinstock-Guttman B. *Natalizumab in pediatric multiple sclerosis patients*. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:293-299.
37. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. *Seroepidemiology of human polyomaviruses*. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000363.
38. Huppke P, Hummel H, Ellenberger D, et al. *JC virus antibody status in a pediatric multiple sclerosis cohort: Prevalence, conversion rate and influence on disease severity*. *Mult Scler* 2014.
39. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. *Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy*. *Ann Neurol* 2014;76:802-812.
40. Cinque P, Koralnik IJ, Clifford DB. *The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy: defining a consensus terminology*. *J Neurovirol* 2003;9 Suppl 1:88-92.
41. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al. *Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function*. *Neurology* 2009;72:402-409.
42. Makhani N, Gorman MP, Branson HM, Stazzone L, Banwell BL, Chitnis T. *Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis*. *Neurology* 2009;72:2076-2082.
43. Banwell B, Bar-Or A, Giovannoni G, Dale RC, Tardieu M. *Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient*. *Nat Rev Neurol* 2011;7:109-122.
44. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. *B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *N Engl J Med* 2008;358:676-688.
45. Beres SJ, Graves J, Waubant E. *Rituximab use in pediatric central demyelinating disease*. *Pediatr Neurol* 2014;51:114-118.
46. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al. *Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease*. *Neurology* 2014;83:142-150.
47. Karenfort M, Kieseier BC, Tibussek D, Assmann B, Schaper J, Mayatepek E. *Rituximab as a highly effective treatment in a female adolescent with severe multiple sclerosis*. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:159-161.
48. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. *Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children*. *Brain* 2007;130:2589-2595.
49. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. *Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome*. *Neurology* 2013;80:548-552.
50. Narula S, Hopkins SE, Banwell B. *Treatment of pediatric multiple sclerosis*. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17:336.
51. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. *Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study*. *J Neurol* 2002;249:983-987.
52. Rammohan KW, Lynn DJ. *Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study*. *Neurology* 2005;65:1995-1997.
53. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. *Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study*. *Lancet Neurol* 2011;10:436-445.



16.

Tractament de l'EM progressiva

Autors

Dra. Elvira Munteis
Hospital del Mar
Barcelona

1 INTRODUCCIÓ

Des de l'any 1993 hi ha hagut grans avenços en el tractament de l'esclerosi múltiple, si bé aquests s'han centrat fonamentalment en el tractament de la forma remitent-recidivant. Poc en canvi s'ha avançat en el tractament de les formes progressives.

Bé és cert que en l'actualitat el coneixement del procés neurodegeneratiu que comporta la progressió a la discapacitat és més ben conegut i ha permès valorar estratègies terapèutiques diferents a les de les formes remitents-recidivants i introduir assaigs de neuroprotecció.

2 ESCLEROSI MÚLTIPLE FORMA SECUNDÀRIA PROGRESSIVA

Moltes són les molècules que s'han estudiat en les formes secundàries progressives (taula 1) però tan sols dues d'elles han mostrat eficàcia i en concret en les formes secundàries progressives amb recaigudes l'interferó beta i la mitoxantrone.



3 INTERFERÓ BETA 1B

Hi ha dos assaigs en els que es basa la indicació del tractament amb interferó beta 1b sc en les formes secundàries progressives: un estudi europeu EU-SPMS i un estudi americà NA-SPMS

L'estudi europeu va estudiar a 718 pacients amb forma secundària progressiva EDSS 3-6,5 (360 INF/358 placebo)

Va mostrar una reducció confirmada de la progressió a la discapacitat als 3 mesos del 22%. A part va mostrar una clara reducció de l'activitat clínica (brots/any 0,44 INF beta 1b vs 0,64 placebo) i en ressonància magnètica de la mateixa magnitud que l'observada en l'assaig clínic pivotal a la EMRR.

L'estudi americà no va poder confirmar l'efecte de IFN β -1b en la discapacitat progressió, però sí en l'eficàcia clínica sobre la taxa de recaigudes i en els paràmetres de ressonància.

4 INTERFERÓ BETA 1A SC

Els estudis realitzats amb interferó beta 1a sc (SPECTRIMS 2001, Cohen 2002 i Andersen 2004) van demostrar efecte sobre la discapacitat en els pacients que abans d'entrar a l'assaig havien presentat brotades.

Així l'estudi SPECTRIMS en que valorava 618 pacients (204 IFN β -1a 44 μ g s.c./3 xs; 209 IFN β -1a 22 μ g s.c./3 xs; 205 placebo) va demostrar taxa brots anual 0.50 INF vs 0.71 placebo.

Una revisió recent de la Cochrane conclou que en el tractament de les formes secundàries progressives amb interferó no hi ha efecte de reducció de la discapacitat als sis mesos però sí en canvi als tres mesos.

Mitoxantrone

Destaca l'assaig MIMS es va veure com als 24 mesos el grup de pacient amb mitoxantrona respecte al placebo experimentava benefici per a la progressió de la discapacitat confirmada als tres i sis mesos. Si bé cal tenir en compte que s'inclouen en l'estudi formes remittents recurrents i secundàries progressives i no hi ha anàlisi d'aquestes últimes per separat.

5 ESCLEROSI MÚLTIPLE FORMA PRIMÀRIA PROGRESSIVA

Malgrat els assaigs clínics amb diverses molècules (taula 2) no hi ha en l'actualitat tractaments aprovats per PPMS.

Tots els assaigs clínics fase III han tingut resultats negatius, tot i que en algun subgrup específic s'ha vist algun efecte positiu concretament una disminució en el nombre de lesions captants de gadolini en RNM.

6 CONCLUSIONS

En l'actualitat tan sols tenim aprovats els següents tractaments per formes secundàries progressives amb brotades: interferó beta 1b sc, interferó beta 1a sc i mitoxantrone.

Els dos primers estarien indicats en pacients amb esclerosi múltiple forma progressiva amb brotades que presentin deteriorament neurològic progressiu no relacionat amb les brotades d'1 punt o més fins 5,5 punts en l'escala de discapacitat, o de 0,5 punts entre 5,5 i 6,5 amb una brotada o més en els darrers 2 anys, després d'una fase d'esclerosi múltiple remitent recidivant.

La mitoxantrone seria teràpia de segona línia per aquells casos de marcada agressivitat i no resposta a interferó beta.



Taula 1

Fàrmacs estudiats en les formes secundària progressiva

- Cladribina
- Ciclofosfamida
- Dirucotide
- Dronabinol
- Interfero beta 1a im
- Interferon beta 1a sc
- Interfero beta 1b sc
- Lamotrigina
- Inmunoglobulines
- Mitoxantrona
- Acetat glatiràmer

Taula 2

Fàrmacs estudiats en les formes primària progressiva

- Dronabiol
- Acetat glatiràmer
- Interfero beta 1a im
- Interfero beta 1b sc
- Rituximab

BIBLIOGRAFIA

1. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491–1497. 39.
2. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al.; European (EUSPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board; North American (NA-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 23: 63: 1779–1787.
3. Secondary progressive efficacy clinical trial of recombinant interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) study group. Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496–1504
4. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al.; IMPACT investigators. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002; 59: 679–687
5. Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, et al. Multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025.
6. Hartung HP, Gonsette R, König N, et al.; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025.
7. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD005181.
8. Comi G. Disease-modifying treatments for progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 Oct;19(11):1428–36.



17.

Tractament de l'Esclerosi Múltiple durant l'embaràs i la lactància

Autors

Dr. Miquel Marco

*Hospital Parc Taulí
Sabadell*

1

INTRODUCCIÓ

Fins els anys 50 del segle passat no s'aconsellava que les dones amb esclerosi múltiple (EM) es quedessin embarassades. Diferents estudis han demostrat la inconsistència d'aquesta suposició i l'evidència que fins i tot es redueixen els brots en el segon i tercer trimestre de l'embaràs, tot i que s'incrementen durant els tres mesos posteriors al part, especialment en les dones que han patit brots en l'any previ a la gestació o durant la mateixa. S'han relacionat aquestes fluctuacions com un fenomen d'immunotolerància, donat que l'augment d'estrògens potencia la resposta immunitària Th2, protectora, respecte a la Th1, que és proinflamatòria, la qual torna a predominar després del part, amb el conseqüent augment de les exacerbacions.¹

L'EM és una malaltia crònica característica de dones en edat fèrtil per la que es disposa de tractament específic

des de fa dos dècades. En les pacients que quedin embarassades, la meitat del còps de manera involuntària,² els fàrmacs modificadors de la malaltia (FMM) que reben poden causar efectes adversos en el fetus i interferir amb la lactància materna. Aquesta nocivitat dels FMM pot ser difícil de reconèixer, ja que entre la població general també s'observen malformacions en un 2-4% dels nascuts vius i un 10% dels nascuts morts, i avortaments espontanis en un 15% dels embarassos.³

L'EM no posseeix efectes negatius destacables respecte a la fertilitat, l'embaràs, la capacitat per al part o el benestar fetal, tot i que en ocasions poden existir dificultades per la fecundació, i en les pacients més discapacitades un increment de cesàries, parts instrumentats o del treball del part.²

El propi embaràs pot ser beneficiós pel desenvolupament evolutiu de l'EM, com s'ha evidenciat en un estudi en el que les dones amb major nombre de parts tenien menys possibilitats de patir un primer brot desmielinitzant, o en la diferència del temps necessari per arribar a una EDSS de 6,0 entre les que han



experimentat embarassos i les que no, a favor de les primeres. També s'ha relacionat la presentació de l'EM amb una carència materna de vitamina D durant l'embaràs i fins i tot en els anys pregestacionals.¹

La lactància materna exclusiva, que s'acompanya d'una supressió de l'activitat ovàrica, pot reduir l'augment del número de brots que s'experimenten en el període posterior al part, i alguns autors la recomanen almenys durant el primer trimestre. Possiblement, la causa d'aquesta aparent protecció sigui per un biaix de selecció, ja que són les mares amb un curs més benigne de l'EM les que trien aquesta opció.^{1,4}

2

ELS FÀRMACS MODIFICADORS DE L'EM EN L'EMBARÀS I LA LACTÀNCIA

Per determinar els riscos d'un FMM respecte a l'embaràs i la lactància s'investiga la seva acció en animals d'experimentació i en dones que han quedat embarassades mentre l'utilitzaven. S'avalua la incidència d'avortaments espontanis o malformacions i si existeix un retard del creixement fetal, una disminució de la supervivència neonatal o alteracions del desenvolupament postnatal. També es determina si els fàrmacs travessen la placenta, la seva presència en la llet materna o el semen i els seus efectes biològics en el nou-nat.

Ja s'ha comentat que en la població general també es produeixen avortaments espontanis i malformacions, però a més a més s'ha de tenir en compte que en les dones amb EM poden existir altres factors afegits, com l'estil de vida i la comorbiditat, que poden contribuir a aquestes alteracions. Una vida sedentària, el tabaquisme i l'enolisme, l'associació amb l'epilèpsia, migranya, diabetis i altres patologies per les que també prenen medicació, poden tenir un efecte nociu en el fetus.

Les fixes tècniques dels FMM posseeixen valor legal i ens indiquen que no es recomana l'ús d'aquests fàrmacs en l'embaràs i la lactància materna. També ho afirma la US Food and Drug Administration (FDA). Si una dona amb EM desitja quedar embarassada no ha d'utilitzar aquests tractaments i si la concepció es demora haurà de consultar als especialistes en fertilitat. Podem parlar d'infertilitat si no s'ha aconseguit l'embaràs després d'un any d'intentar-ho, sis mesos en el cas de dones de 35 o més anys, però és un temps excessivament prolongat per mantenir a una pacient amb EM sense tractament específic i serà necessari prendre decisions molt abans.¹

Els laboratoris que manufacturen els FMM són els qui porten a terme els estudis de toxicitat en animals d'experimentació i mantenen el registre dels casos comunicats per exposició materna al fàrmac durant l'embaràs. En general, són sèries que inclouen desenes de pacients en els fàrmacs de recent aparició i de varis centenars en els que porten més anys en el mercat.

La FDA ha creat una classificació general per avaluar el dany que els fàrmacs poden causar durant l'embaràs, la qual presenta algunes incongruències que necessiten ser redefinides (Taula 1). El mateix succeeix amb una taula elaborada respecte a l'ús de fàrmacs en la lactància (Taula 2).⁵

Pel que fa al possible impacte sobre l'embaràs i la lactància dels FMM, podem distribuir a aquets en tres grans grups: a) els fàrmacs injectables de primera línia, que no originen grans problemes, b) els anticossos monoclonals, que no s'han mostrat teratògens però que poden causar toxicitat relacionada amb els seus efectes biològics, i c) les molècules de petita mida, sobre tot fàrmacs orals, que incrementen el risc de dany fetal i de toxicitat en la lactància, en relació amb la seva facilitat per travessar les membranes biològiques, la intensitat de la seva unió a l'albumina en el plasma, la velocitat d'aclariment i la seva exposició tisular.³

a) FMM injectables de primera línia

L'acetat de glatiràmer (AG) és el que compta amb un perfil més favorable, estant classificat en la categoria B de la FDA, ja que no s'ha observat dany fetal en l'experimentació animal a dosis elevades, ni tampoc en essers humans. És una macromolècula que no travessa la placenta ni està present en la llet humana, pel que és moderadament segur en la lactància materna (L3) (Taules 1-3).^{1,6}

Els interferons beta (IFN β) a dosis elevades posseeixen un efecte proavortiu en primats, el que també s'ha descrit en algunes sèries petites de pacients amb EM, així com un baix pes al néixer i un increment de parts prematurs, però aquestes troballes no s'ha vist confirmades en sèries més extenses que compten amb centenars de pacients. El pas dels IFN β a través de la placenta és insignificant i també ho és la seva presència en la llet humana. A conseqüència d'aquests efectes adversos en estudis animals, han estat inclosos en la categoria C de la FDA i la L3 de la lactància materna (Taules 1-3).^{1,6}

No es recomana utilitzar l'AG o els IFN β en l'embaràs. Si la pacient s'ho planteja, pot suspendre el FMM durant la menstruació i deixar que transcorri un cicle menstrual complet abans d'intentar la concepció. Probablement no és necessari esperar tant temps i fins i tot alguns autors proposen no abandonar el fàrmac fins que es produeixi la fecundació. En el cas d'una EM especialment activa es pot decidir continuar amb aquests FMM durant tota la gestació. Tot i que també estan desaconsellats al llarg de la lactància, tant l'AG com els IFN β podrien ser utilitzats durant la mateixa si la severitat de l'EM ho requereix.^{1,2,5}



b) Anticossos monoclonals

El **natalizumab (NTZ)** actua sobre els receptors de la α 4-integrina, que exerceix un paper actiu en la fertilització i implantació de l'òvul, i en el desenvolupament placentari i cardíac. L'administració del fàrmac a dosis elevades en rosegadors gestants s'acompanya d'una disminució de la supervivència neonatal, i en primats és avortiu i indueix trastorns hematològics. Aquestes alteracions no s'han registrat en humans. El NTZ travessa la placenta per un mecanisme de transport actiu a partir del segon trimestre de l'embaràs, i la seva secreció en la llet materna es mínima.¹

Donat que el NTZ és utilitzat en formes d'EM especialment actives, la protecció que confereix l'embaràs no es suficient i es pot reactivar la malaltia durant el mateix. La recomanació oficial indica que si es projecta un embaràs s'ha de suspendre el fàrmac tres mesos abans d'intentar la concepció, i fins i tot eliminar-lo mitjançant plasmafèresi si s'ha produït aquesta accidentalment, però diferents autors són partidaris d'esperar menys temps i plantejar la gestació a partir d'un mes de la retirada del NTZ. El fàrmac ha estat inclòs en la categoria C de la FDA i com moderadament segur en la lactància materna (L3) (Taules 1-3).^{1,2}

S'ha assajat reprendre l'administració de NTZ durant el tercer trimestre de l'embaràs per evitar la reagudització de la malaltia després del part. Amb aquesta forma d'administració només s'ha observat en alguns nounats una trombocitopènia i anèmia hemolítica, que són lleus o moderades.⁷

En el cas de l'anticòs monoclonal anti-CD52, **alemtuzumab**, es disposa de menys experiència. És avortiu en animals a dosis elevades, el que no s'ha observat en humans. Pot causar infertilitat reversible en homes. S'ha comunicat el cas d'una crisi tirotoïdica als 21 dies del part en un nounat en el que la mare havia desenvolupat la malaltia de Basedow durant l'embaràs.⁸ Si existeix desig d'embaràs es recomana no intentar la concepció fins que no hagin transcorregut quatre mesos des de la darrera administració del fàrmac.⁵

Del **rituximab**, anticòs monoclonal anti-CD20, es coneixen poques dades respecte a l'embaràs. En models animals provoca una depleció de limfòcits B en el fetus, però no s'ha evidenciat infertilitat o malformacions i la informació és escassa en humans. Donada la seva prolongada vida mitjana, es recomana suprimir-lo 12 mesos abans d'intentar la gestació. L'alemtuzumab i el rituximab travessen la placenta i estan presents en la llet materna de la mateixa manera que el NTZ, i també han estat classificats en la categoria C de la FDA i en la L3 respecte a la lactància materna (Taules 1-3).⁵

c) Molècules de petita mida

Els receptors S1P sobre els quals actua el **fingolimod** estan implicats en el desenvolupament vascular durant l'embriogènesi. S'ha mostrat proavortiu i teratògen en estudis animals, endarrerint també el creixement fetal i la

supervivència neonatal. Recentment s'ha comunicat una petita sèrie de pacients embarassades exposades al fingolimod que mostren unes xifres d'avortaments espontanis i malformacions en la descendència superiors a les de la població general.⁹ Aquest fàrmac arriba amb facilitat a la circulació cerebral, travessa la placenta i apareix en la llet materna. Ha estat categoritzat en el grup C de la FDA, el que caldria ser revisat,³ i és possiblement perillós en la lactància (L4) (Taules 1-3). Durant la seva utilització s'han de prendre mesures anticonceptives eficaces i suspendre'l si es produeix una gestació involuntària. Les pacients que es plantegin un embaràs han d'abandonar-lo dos mesos abans, sense que es disposi de tècniques per accelerar la seva eliminació.^{1,3,9}

La **teriflunomida**, fàrmac oral que inhibeix la síntesi de la pirimidina, s'uneix potentment a l'albumina i pot persistir en el plasma entre vuit mesos i dos anys, ja que té lloc un procés de reabsorció gastrointestinal. En els darrers estudis animals és proavortiva i teratògena a dosis normals, redueix el creixement fetal i disminueix la supervivència neonatal, mentre que en éssers humans no s'ha observat un increment del risc d'avortament o de malformacions fetals, tot i que hi ha pocs casos d'exposició materna al fàrmac. Aquest no penetra en la circulació cerebral però sí que creua la placenta i es detectat en la llet materna i en el semen, per la qual cosa les precaucions també s'han de fer extensibles als homes que l'utilitzen, havent de prendre mesures eficaces d'anticoncepció en ambdós sexes. S'ha classificat en el grup X de la FDA (malformacions fetals en animals) i com possiblement perillós en la lactància (L4) (Taules 1-3). Donat el seu perllongat temps de l'eliminació, en les pacients que hagin quedat embarassades de manera accidental o es proposen un embaràs, així com en els homes que desitgin ser pares, s'ha d'accelerar la seva eliminació prenent per via oral colestiramina (4-8 g cada 8 hores durant 11 dies) o carbó activat (50 g cada 12 hores durant 11 dies), comprovant posteriorment que els nivells plasmàtics de teriflunomida siguin inferiors a 0,02 mg/L.^{1,6}

El **dimetil fumarat (DMF)** després de la seva ingesta oral es metabolitza ràpidament a monometil fumarat, que ja no és detectat en plasma passades 24 hores, però que pot ser nociu pel fetus a l'arribar a elevades concentracions en el cervell, fetge, pàncrees i ronyó. A dosis elevades s'han evidenciat embriotoxicitat i malformacions en animals d'experimentació, el que no s'ha trobat en la descendència de pacients exposats al DMF, tot i que sí que s'ha observat baix pes al néixer i retard en l'ossificació, però el registre es limita a pocs casos.³ El Fumaderm®, un anàleg del DMF utilitzat en la psoriasis, no ha mostrat riscos destacables. El DMF travessa la placenta, però es desconeix si està present en la llet humana. Ha estat inclòs en la categoria C de la FDA i com possiblement perillós en la lactància (L4), no havent de ser utilitzat en cap de les dues situacions (Taules 1-3). Les recomanacions oficials indiquen que s'ha d'esperar un mes abans d'intentar la concepció, però donada la seva vida mitjana tan breu es pot escurçar aquest termini.^{1,6}



La **mitoxantrona** és un fàrmac citotòxic i.v. que inhibeix l'enzim topoisomerasa II. En estudis amb rates s'associa amb un endarreriment en el desenvolupament fetal i amb parts prematurs, però es desconeix si és avortiva o redueix la supervivència neonatal, i a dosis baixes no és teratògena. Entre els fills de pacients oncològiques tractades amb el fàrmac s'ha observat un endarreriment en el creixement fetal i parts prematurs. Travessa poc la placenta però té una presència significativa en la llet humana. Ha estat classificada en la categoria D de la FDA (evidència de risc fetal en éssers humans) i està contraindicada en la lactància materna (L5) (Taules 1-3). També afecta a la fertilitat, causant amenorrea en dones, que pot ser irreversible a partir dels 35 anys, i azoospermia en homes. Si es projecta un embaràs, s'haurà d'esperar sis mesos després de la finalització del tractament abans de tornar a intentar-ho.^{1,6,10}

La **azatioprina**, actualment d'ús limitat en l'EM, no ha mostrat efectes teratògens però s'ha descrit en alguns nounats leucopènia i trombopènia. S'ha classificat en la categoria D de la FDA i es recomana suspendre-la tres mesos abans d'intentar la concepció (Taules 1 y 3).¹¹

3

ALTRES FÀRMACS I SITUACIONS ESPECIALS

Corticoesteroides

Aquests fàrmacs poden associar-se a paladar fes quan s'utilitzen en el primer trimestre de l'embaràs, tot i que son moderadament segurs en el segon i tercer i en la lactància materna, havent de ser administrats en polsos i.v. sense fase de retirada oral. Si s'han d'utilitzar, es preferible fer-ho amb prednisona o metilprednisolona, que son metabolitzades a formes inactives en la placenta. En les pacients amb formes actives d'EM que intenten quedar-se embarassades, es poden donar polsos i.v. de corticoesteroides coincidint amb la menstruació mentre no es doni la concepció. Després del part també es poden utilitzar per prevenir o tractar els brots, evitant la lactància materna durant aquests dies.^{1,2,5}

Immunoglobulines e.v

Són probablement segures durant tot l'embaràs i la lactància materna. S'ha proposat la seva utilització per prevenir els brots postpart, però l'evidència de la seva efectivitat és limitada.^{1,10}

Ressonància magnètica durant l'embaràs i la lactància

S'ha de tractar de no utilitzar la ressonància magnètica durant el primer trimestre de l'embaràs a causa de la

seva possible teratogènia.¹⁰ El gadolini creua la placenta i pertany a la categoria C de la FDA, per la qual cosa s'ha de procurar evitar-lo durant l'embaràs, tot i que sí que es pot utilitzar durant la lactància materna.^{1,2}

Tècniques de reproducció assistida

En pacients amb EM sotmeses a tècniques de reproducció assistida s'ha observat un augment de brots i de lesions captants de gadolini relacionats amb l'ús d'agonistes de l'hormona alliberadora de gonadotrofines (GnRH) i amb intents fallits de fecundació. Contribueixen a aquesta situació les interaccions complexes entre factors hormonals i immunològics, però també els períodes prolongats que poden transcórrer sense que els pacients rebien FMM. Es preferible utilitzar en aquestes tècniques antagonistes GnRH, que no s'han associat als efectes nocius descrits amb l'ús d'agonistes.^{1,12}

4

CONCLUSIONS

Després del diagnòstic d'EM en dones d'edat fèrtil, es pot projectar l'embaràs abans de començar el tractament amb FMM, però en les formes més actives es millor controlar primer la malaltia, aconseguint que es trobin almenys un any lliures de brots. En l'embaràs programat s'imposa retirar primer el FMM i esperar el temps recomanat sense tractament abans d'intentar la concepció, utilitzant en les formes més actives polsos de corticoesteroides durant la menstruació.² Si no es produeix la gestació en un temps raonable, s'aconsella consultar a especialistes en fertilitat.

Si té lloc un embaràs accidental, s'ha de retirar immediatament el fàrmac, tot i que el risc d'empitjorament de la malaltia és elevat, en alguns casos es pot continuar el tractament amb AG, IFN β o NTZ, però no amb fàrmacs orals o mitoxantrona.^{2,5,6} Es recomana administrar àcid fòlic i mantenir uns nivells plasmàtics de vitamina D normals durant l'embaràs. Després del part es pot realitzar lactància materna, a ser possible exclusiva en els primers mesos, però en les formes més actives d'EM s'ha de reiniciar el tractament poc després del part, deixant de banda la lactància materna, tot i que ocasionalment aquesta pot coexistir amb AG, IFN β o NTZ. És essencial desenvolupar registres d'embaràs en dones i en els homes que han contribuït a una gestació mentre rebien FMM.²

Les indicacions exposades en aquesta breu revisió han de ser reavaluades periòdicament donat que les dades de les que es disposa a l'actualitat no són suficients per establir directrius definitives en quant a la relació de l'embaràs i la lactància amb l'EM i amb els fàrmacs que s'utilitzen per tractar-la.²



Taula 1. Risc dels fàrmacs modificadors de l'EM en l'embaràs^{5,6}

A	<ul style="list-style-type: none"> Estudis controlats en humans: no risc fetal
B	<ul style="list-style-type: none"> No risc fetal en estudis animals, ni en estudis humans no controlats. Risc fetal en estudis animals, però no en estudis humans controlats.
C	<ul style="list-style-type: none"> Efectes adversos en estudis animals, però no en estudis humans no controlats, i els beneficis superen els riscos. No estudis adequats en animals ni en humans.
D	<ul style="list-style-type: none"> Evidència de risc fetal humà, però els beneficis superen els riscos.
X	<ul style="list-style-type: none"> Anormalitats fetals o toxicitat (animals o humanes), i els riscos superen els possibles beneficis.

Taula 2. Fàrmacs modificadors de l'EM en la lactància materna⁵

L1	El més segur
L2	Segur
L3	Moderadament segur
L4	Possiblement perillós
L5	Contraindicat

Taula 3. Risc dels fàrmacs modificadors de l'EM en l'embaràs i la lactància^{1,5,6,11}

Fàrmac	Embaràs	Lactància	Temps d'espera
Acetat de Glatiràmer	B	L3	1 mes
Interferó beta	C	L3	1 mes
Natalizumab	C	L3	3 mesos
Alemtuzumab	C	L3	4 mesos
Rituximab	C	L3	12 mesos
Fingolimod	C	L4	2 mesos
Teriflunomida	X	L4	Eliminació ràpida
Dimetil fumarat	C	L4	1 mes
Mitoxantrona	D	L5	6 mesos
Azatioprina	D		3 mesos



BIBLIOGRAFIA

1. Coyle PK. *Multiple sclerosis in pregnancy*. Continuum (Minneapolis) 2014;20(1):42-59.
2. Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. *Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years*. Obstet & Gynecol 2014;124(6):1157-68.
3. Langer-Gould A. *The pill times 2. What every woman with multiple sclerosis should know*. Neurology 2014;82:654-5.
4. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. *Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany*. Ther Adv Neurol Disord 2012;5(5): 247-53.
5. Houtchens MK, Kolb CM. *Multiple sclerosis and pregnancy: Therapeutic considerations*. J Neurol 2013;260(5):1202-14.
6. Cree B. *Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis*. Mult Scler 2013;19(7):835-43.
7. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, et al. *JAMA Neurol* 2014;71(7):891-5.
8. McCombe P, Achiron A, Margolin DH, et al. *Pregnancy outcomes in the alemtuzumab MS clinical development program*. Mult Scler 2014;20(S1):436-7.
9. Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. *Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis*. Neurology 2014;82:674-80.
10. Miller DH, Fazekas F, Montalbán X, Reingold SC, Trojano M. *Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis*. Mult Scler 2014;20(5):527-36.
11. Borisow N, Döring A, Pfueller, et al. *Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis: an overview of family planning and pregnancy*. EPMA J 2012;3(9):1-10.
12. Hellwig K, Correale J. *Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis*. Clin Immunol 2013;149(2):219-24.



18.

Teràpies immuno- supressores

Autors

Dra. M.Alba Mañé Martínez

*Hospital Universitari Joan XXII
Tarragona*

1

MITOXANTRONA

Fàrmac quimioteràpic sintètic derivat de les antraciclins. La mitoxantrona té diversos mecanismes d'acció com la intercalació de la molècula de mitoxantrona entre les cadenes d'ADN o la inhibició de l'enzim topoisomerasa II, provocant el trencament de les cadenes d'ADN i translocacions cromosòmiques. Presenta múltiples accions sobre el sistema immunitari: suprimeix la proliferació de limfòcits, inhibeix la producció d'anticossos, impedeix la presentació d'antígens, i disminueix la secreció de citocines.

Mitoxantrona fou aprovada per la FDA i l'EMA per al tractament de l'Esclerosi Múltiple remitent-recurrent amb alta activitat clínica i radiològica, Esclerosi Múltiple secundària progressiva i Esclerosi Múltiple progressiva amb brots.

Diferents assaigs clínics van demostrar una moderada reducció de la taxa anual de brots i de la discapacitat comparat amb placebo,¹ així com una reducció en el nombre de lesions hiperintenses en T2 però no en el nombre acumulat de lesions amb realç de gadolini, comparat amb placebo.² Posteriorment es van realitzar estudis comparatius amb acetat de glatiràmer vs tractament inductor amb mitoxantrona seguit d'acetat de glatiràmer, observant-ne una reducció significativa de les lesions amb realç gadolini en el braç inductor, sense poder demostrar diferències en la taxa de brots o la progressió de la discapacitat mesurada amb EDSS.³

Durant anys, mitoxantrona s'ha emprat en el tractament de l'Esclerosi Múltiple. La dosificació més comuna fou 2mg/m² en infusió endovenosa en 15 minuts. Una dosi cada 3 mesos durant 2 anys, fins a una dosi màxima acumulada de 140mg/m². Diferents estudis van valorar l'ús d'acetat de glatiràmer, INF-beta-1b o INF-beta-1a com a tractament de manteniment després de la finalització de mitoxantrona, amb resultats poc conclouents.⁴



Recomanació d'ús

Actualment, la valoració del benefici/risc de mitoxantrona en esclerosi múltiple, amb una eficàcia moderada i un potencial risc tòxic, juntament amb l'aparició de nous fàrmacs amb major eficàcia i menor toxicitat, porta a desaconsellar l'ús de mitoxantrona com a tractament de l'Esclerosi Múltiple remitent-recurrent.⁵ No obstant, seria l'únic fàrmac actualment disponible aprovat per a formes secundàries progressives.

Efectes adversos de mitoxantrona en Esclerosi Múltiple:

Com a efectes adversos més freqüents s'han descrit un augment del risc d'infeccions del tracte urinari i del tracte respiratori superior; una elevació dels nivells en sang de l'aspartat aminotransferasa i el nitrogen ureic; efectes adversos gastrointestinals com nàusees, diarrea, estrenyiment, estomatitis i dolor abdominal. S'han observat també casos d'alopècia, anorèxia, astènia i cefalea.

Cal destacar els efectes adversos més greus: la cardiotoxicitat i la leucèmia aguda relacionada amb el fàrmac. Ambdós efectes adversos es troben en relació a la dosi acumulada de mitoxantrona, no obstant, poden presentar-se en qualsevol moment després de l'inici de mitoxantrona, tant en fases precoces com en fases tardanes després de la finalització del tractament.

El principal efecte cardiotòxic és la reducció de la fracció d'ejecció del ventricle esquerre, asimptomàtica en un 12% dels pacients i simptomàtica en un 0.4%. S'ha descrit insuficiència cardíaca congestiva en un 0.4% dels pacients. S'han observat casos de vessament pericàrdic i infart agut de miocardi; així com un augment del risc d'arrítmies, bradicàrdia sinusal i alteracions a l'ECG.^{6,7} Un estudi comparatiu entre tractament amb mitoxantrona vs tractament amb mitoxantrona associat a dexrazoxane (un agent cardioprotector emprat en toxicitat per quimioteràpics) va observar que amb l'administració concomitant de dexrazoxane es reduïa el grau de cardiotoxicitat però no s'evitava.⁸

En relació a les alteracions hematològiques, s'ha observat mielosupressió a l'inici del tractament, especialment neutropènia. La incidència de leucèmia mieloide aguda associada a mitoxantrona en pacients amb esclerosi múltiple és aproximadament del 0.8%. Tot i que la majoria de casos de leucèmia aguda han presentat remissió després del tractament específic, la mortalitat es troba al voltant del 30%.⁷

Finalment, cal tenir en compte l'efecte de la mitoxantrona en relació a la fertilitat. Sota tractament amb mitoxantrona s'ha observat amenorrea i infertilitat femenina, així com anomalies en l'espermatogènesi. Per altra banda, mitoxantrona ha demostrat ser teratògena en animals, sense estudis en humans. En els casos reportats de gestants post-tractament amb mitoxantrona, no s'ha observat major taxa d'avortaments, prematuritat, anomalies congènites ni problemes durant el part.

Contraindicacions

El tractament amb mitoxantrona està contraindicat durant l'embaràs i lactància. L'administració de mitoxantrona està contraindicada si el recompte de neutròfils <1.500 cèl·lules/mm³. Durant el tractament amb Mitoxantrona està contraindicada la immunització amb vacunes de virus vius atenuats.

Recomanacions

En dones i homes en edat fèrtil es recomanen mesures anticonceptives durant el tractament amb mitoxantrona i fins 6 mesos després d'haver finalitzat el tractament.

Monitorització de la seguretat

En pacients que reben o han rebut tractament amb mitoxantrona, es recomana observació a llarg termini per tal de detectar possibles efectes adversos.

Monitorització hematològica, bioquímica, hepàtica i renal amb analítica trimestral durant el tractament (abans de cada dosi) i fins a 6 mesos després d'haver finalitzat el tractament amb mitoxantrona. Monitorització hematològica periòdica post-tractament.

Monitorització cardíaca amb exploració física, ECG i ecocardiografia transtoràcica per a valoració de la funció ventricular esquerra. Es recomana monitorització cardíaca trimestral durant el tractament (abans de cada dosi), i anual durant 5 anys després d'haver finalitzat el tractament amb mitoxantrona.

2

AZATIOPRINA

Immunosupressor derivat de la 6-mercaptapurina. Exerceix la seva acció incorporant-se a la molècula d'ADN i inhibint la síntesi d'ARN. Presenta activitat inhibidòria tant en la immunitat cel·lular com humoral.

Azatioprina està aprovada a l'estat espanyol com a tractament de primera línia en Esclerosi Múltiple remitent recurrent. Fou àmpliament emprada en Esclerosi Múltiple fins que la seva prescripció va decaure amb l'arribada dels immunomoduladors (interferons i acetat de glatiràmer) que aportaven un major nivell d'evidència i un millor perfil de seguretat. Darrerament però, diversos estudis han revalorat l'ús d'azatioprina en l'Esclerosi Múltiple remitent recurrent. Un metaanàlisi de set assaigs clínics, controlats i aleatoritzats, amb azatioprina vs placebo va concloure que l'azatioprina seria efectiva en la reducció de la taxa anual de brots, mentre que els resultats en relació al seu efecte sobre la discapacitat a llarg termini serien contradictoris.⁹ Un metanàlisi de la Cochrane i un recent assaig clínic de no inferioritat amb azatioprina vs interferó beta van concloure que l'eficàcia de l'azatioprina no seria inferior a



la dels interferons β per als pacients amb Esclerosi Múltiple remitent recurrent i que seria un tractament de manteniment apropiat en pacients amb brots freqüents que precisen corticoides.^{10,11}

Recomanació d'ús

L'administració oral i el baix cost, farien considerar l'azatioprina com una alternativa terapèutica en aquells pacients que abandonen els immunomoduladors per intolerància al tractament injectable. Per altra banda, l'azatioprina podria ser també una opció terapèutica en pacients que presenten de forma concomitant Esclerosi Múltiple i altres malalties autoimmunes com hepatitis autoimmune, malaltia de Crohn, espondilitis anquilosant o artritis psoriàsica.

Efectes adversos

Els principals efectes secundaris d'azatioprina són leucopènia i hepatotoxicitat reversibles, pel què cal monitoritzar i ajustar la dosi. L'azatioprina presenta activitat oncogènica, a valorar especialment després de 10 anys de tractament i amb dosis acumulades superiors a 600g.¹²

Recomanacions

En dones i homes en edat fèrtil es recomanen mesures anticonceptives durant el tractament amb azatioprina i fins 3 mesos després d'haver finalitzat el tractament. Azatioprina es considera contraindicada durant l'embaràs i la lactància per risc d'anomalies congènites i leucopènia. No obstant, la FDA el considera categoria D i podria emprar-se si els beneficis són superiors als potencials riscos; en tal cas, es recomana seguiment del fetus i control d'hemograma i funció hepàtica en el nadó lactant.

Monitorització i ajust de la dosi

La farmacocinètica de la azatioprina depèn d'una important variabilitat interindividual en relació a un polimorfisme genètic de l'enzim tiopurina-metiltransferasa (TPMT) que metabolitza l'azatioprina. La monitorització de la TPMT permet individualitzar la dosi de azatioprina per tal de reduir el risc de mielotoxicitat i assegurar eficàcia. Es pot mesurar l'activitat de l'enzim TPMT en l'eritròcit (fenotip) o quantificar l'activitat de la TPMT en funció del genotip: homozigot per l'al·lel d'alta activitat enzimàtica, heterozigot o homozigot per l'al·lel de baixa activitat enzimàtica. Així doncs, si es detecta alta activitat de TPMT, la dosi establerta per a Esclerosi Múltiple seria 2.5mg/Kg/dia; si es detecta activitat intermitja, caldria reduir la dosi un 50%; si es detecta baixa activitat, es contraindica l'azatioprina. Per altra banda, pot valorar-se l'increment del volum corpuscular mig del eritròcit (VCM) com mesura de monitorització del tractament amb azatioprina, ja que l'azatioprina provoca un augment del VCM entre 3-8fL a partir dels 3 mesos de tractament. No obstant, la valoració del VCM pot estar artefactada per una deficiència de ferro, folats o cobalamines o per la interacció amb alguns fàrmacs.

3

CICLOFOSFAMIDA

Fàrmac quimioteràpic alquilant emprat en Esclerosi Múltiple abans de la introducció dels immunomoduladors. La ciclofosfamida s'uneix al ADN i interromp la replicació cel·lular. Provoca immuno- supressió tant en immunitat cel·lular com humoral i té capacitat de travessar la barrera hemato-encefàlica.

Actualment, donada l'evidència limitada en el seu efecte sobre la progressió de la malaltia i sobre les mesures en RM cerebral, juntament amb els efectes adversos de immunosupressió transitòria, toxicitat gonadal, cistitis hemorràgica i el potencial risc de neoplàsia més enllà de la finalització del tractament, no es considera indicada en el tractament de l'Esclerosi Múltiple remitent recurrent.¹³ No obstant, es podria plantejar l'ús de ciclofosfamida a altes dosis com a fàrmac inductor en Esclerosi Múltiple fulminant, amb una relativa seguretat i eficàcia, i com alternativa al trasplantament de medul·la òssia.¹⁴⁻¹⁶

No es disposa d'una posologia establerta per a la ciclofosfamida. Cal individualitzar la dosi i el règim d'administració a criteri del facultatiu. A títol orientatiu, la dosi total per tractament oscil·la entre 4 – 12g de ciclofosfamida ev.

4

RITUXIMAB

Anticòs monoclonal quimèric amb activitat antiCD20 que provoca una reducció en el nombre de limfòcits B. Presenta escassa capacitat per travessar la barrera hemato-encefàlica.

La posologia més emprada en Esclerosi Múltiple és una infusió de 1000mg ev seguida d'una segona infusió de 1000mg ev als 15 dies de la primera infusió.

En el moment actual, Rituximab no està aprovat per l'ús en Esclerosi múltiple, i la seva indicació ha de ser fora guia com a ús compassiu, per exemple en casos d'absència de resposta a Natalizumab.¹⁶ Diversos estudis de Rituximab en Esclerosi Múltiple han observat una reducció de la taxa anual de brots i del nombre de noves lesions en RM cerebrals en comparació a placebo.^{17,18} Les limitacions metodològiques dels estudis disponibles, juntament amb el potencial risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva associada a Rituximab, farien necessari avaluar millor el perfil d'eficàcia i seguretat de Rituximab.¹⁹ Cal mencionar però, que els estudis amb Rituximab en Esclerosi Múltiple s'han abandonat per donar pas a assaigs clínics amb ocrelizumab, un anticòs monoclonal humanitzat i ofatumumab, un anticòs monoclonal antiCD20 humà.



BIBLIOGRAFIA

1. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T; *Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS)*. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002 Dec;360:2018-25
2. Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, Zwingers T, Gonsette R, Hartung HP; *MIMS Study Group*. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. *Neurology*. 2005 Sep;65:690-5
3. Vollmer T, Panitch H, Bar-Or A, Dunn J, Freedman MS, Gazda SK, Campagnolo D, Deutsch F, Arnold DL. *Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis*. *Mult Scler*. 2008 Jun;14:663-70
4. Rieckmann P, Heidenreich F, Sailer M, Zettl UK, Zessack N, Hartung HP, Gold R. *Treatment de-escalation after mitoxantrone therapy: results of a phase IV, multicentre, open-label, randomized study of subcutaneous interferon beta 1a in patients with relapsing multiple sclerosis*. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012 Jan;5:3-12
5. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. *Mitoxantrone for multiple sclerosis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD002127.
6. Fleischer V, Salmen A, Kollar S, Weyer V, Siffrin V, Chan A, Zipp F, Luessi F. *Cardiotoxicity of Mitoxantrone treatment in a German cohort of 639 Multiple Sclerosis patients*. *J Clin Neurol*. 2014 Oct;10: 289-95
7. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW; *Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Evidence report: the efficacy and safety of mitoxantrone in treatment multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 May;74:1463-70
8. Bernitsas E, Wei W, Mikol DD. *Suppression of mitoxantrone cardiotoxicity in multiple sclerosis patients by dexrazoxane*. *Ann Neurol* 2006;59:206-9.
9. Yudkin Pl, Ellison GW, Ghezzi A et al. *Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis*. *Lancet* 1991 Oct 26;338:1051-55
10. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G. *Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 6;6:CD008933
11. Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, Battaglia MA, Benedetti MD, Filippini G, La Mantia L, Repice A, Solari A, Tedeschi G, Milanese C. *Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial*. *PLoS One*. 2014 Nov 17;9:e113371
12. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. *Azathioprine for multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Feb;80:131-2
13. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. *Cyclophosphamide for multiple sclerosis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD002819.
14. Reggio E, Nicoletti A, Fiorilla T, Politi G, Reggio A, Patti F. *The combination of cyclophosphamide plus interferon beta as rescue therapy could be used to treat relapsing-remitting multiple sclerosis patients-- twenty-four months follow-up*. *J Neurol*. 2005 Oct;252:1255-61.
15. Harrison DM, Gladstone DE, Hammond E, Cheng J, Jones RJ, Brodsky RA, Kerr D, McArthur JC, Kaplin A. *Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high-dose cyclophosphamide induction followed by glatiramer acetate maintenance*. *Mult Scler*. 2012 Feb;18:202-9
16. García Merino A, Fernández O, Montalban X, De Andrés C, Arbizu T. *Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosi múltiple: escalado terapéutico*. *Neurologia* 2010;25:378-90
17. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH; *HERMES Trial Group*. *B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358:676-88
18. Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, Waubant E, Gazda S, Fox RJ, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Smith CH. *Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial*. *Ann Neurol*. 2008 Mar;63:395-400.
19. He D, Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H. *Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec; 12: CD009130



19.

Tractament de la Neuromielitis Òptica

Autors

Dra. Maria Sepúlveda

Dr. Albert Saiz

Unitat de Neuroimmunologia-Esclerosi Múltiple. Servei de Neurologia Hospital Clínic. Universitat de Barcelona i Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona

1 NEUROMIELITIS ÒPTICA

La neuromielitis òptica (NMO) és una malaltia inflamatòria desmielinitzant del sistema nerviós central (SNC) que es caracteritza per l'afectació predominant dels nervis òptics i de la medulla espinal¹. És una malaltia minoritària (prevalença estimada 0,4-4 casos/100.000 habitants²), amb clar predomini femení i una mitjana d'edat de presentació al voltant dels 39 anys, tot i que també pot debutar en nens i en gent gran. Més del 90% dels pacients segueixen un curs en forma de brots, sovint amb recuperació incompleta i acúmulo de discapacitat en relació als brots¹. Inicialment va ser considerada una variant de l'esclerosi múltiple (EM), però la implicació de la immunitat humoral en estudis patològics, dipòsits de complement i d'immunoglobulines (Ig) al voltant dels vasos (patró vasculocèntric), extensa infiltració macrofàgica associada a neutròfils i eosinòfils, i posteriorment la identificació d'un anticòs que s'unia a

un canal d'aigua, l'aquaporina 4 (IgG-NMO/AQP4), expressat bàsicament als podòcits dels astròcits, va permetre diferenciar clarament les dues entitats.

La identificació dels IgG-NMO/AQP4 va permetre per una banda, expandir l'espectre clínic a formes limitades, tal com mielitis transverses extenses recurrents, o neuritis òptiques recidivants i més recentment síndrome emètic i/o singlot incoercibles, i per altre, establir uns nous criteris diagnòstics (els criteris de 2006)³. Els malalts amb anticòs positius i formes clíniques limitades que no compleixen tots els criteris diagnòstics són coneguts com a NMO espectre (NMOSD). Entre 10-46% dels pacients són seronegatius depenent de la tècnica de detecció i dels criteris de selecció. El paper patogènic dels IgG-NMO/AQP4 s'ha suggerit tant en estudis in vitro com en models animals. La unió de l'anticòs IgG-NMO/AQP4 a la AQP4, induiria una citotoxicitat depenent del complement, i inflamació secundària amb infiltració de granulòcits i macròfags, alteració de la barrera hemato-encefàlica i dany del oligodendrocit⁴.



No es disposa d'un tractament curatiu de la malaltia. El tractament existent va encaminat, per una banda, a minimitzar al màxim els danys associats amb l'atac agut i millorar la recuperació, i d'altra banda, a prevenir i evitar l'aparició de recurrències. El fet que la NMO sigui una malaltia infreqüent i agressiva ha limitat l'existència d'estudis prospectius, aleatoritzats i controlats que avaluin l'eficàcia de les diferents teràpies. Com a conseqüència, la majoria de recomanacions terapèutiques es basen principalment en casos aïllats i sèries retrospectives (graus III-IV d'evidència). Per l'experiència que es disposa, les teràpies immunosupressores són més efectives que les immunomoduladores i fins i tot, algunes de les teràpies d'ús estàndard en l'EM (interferon-beta, natalizumab, fingolimod) o bé s'han mostrat ineficaces o exacerben la malaltia i per tant no s'aconsellen. Degut a l'alta morbiditat en relació als brots, hi ha consens en tractar aquells pacients IgG-NMO/AQP4 seropositius, ja tinguin formes parcials o completes de la malaltia, si bé la indicació de tractament en els pacients NMO seronegatius genera més incertesa.

2

TRACTAMENT DELS BROTS AGUTS

- **Corticosteroids:** són el tractament més utilitzat, tant per les seves accions antiinflamatòries com immunosupressores. Habitualment s'administra metilprednisolona intravenosa (MPiv) a dosis elevades (1 g/dia durant 3-5 dies). Més del 80% dels pacients presenten bona resposta. No hi ha consens sobre si s'ha de continuar amb corticoides orals, però alguns autors recomanen una pauta descendent de prednisona durant 2-6 mesos, especialment si la recuperació no ha estat completa⁵.
- **Recanvi plasmàtic (RP):** es reserva per a pacients amb símptomes aguts greus que no hagin respost de forma adequada al tractament amb MPiv. El RP té un efecte directe remonent IgG-NMO/AQP4, reduint els nivells de citoquines proinflamatòries, limfòcits T i B i modificant el fenotip dels limfòcits T. Típicament, s'administren 5 cicles RP (recanvi de 1,0-1,5 volums de plasma circulat). Diferents estudis han mostrat l'efectivitat en pacients no responedors a corticoides⁸. Sexe masculí, reflexes osteotendinosos preservats i l'inici precoç s'han associat a millor pronòstic, mentre que la resposta a RP sembla independent dels nivells de IgG-NMO/APQ45,7.
- **Immunoglobulines intravenoses (IgIV):** han estat utilitzades en brots refractaris a corticoides amb bona resposta, però l'experiència és molt limitada.
- **Ciclofosfamida intravenosa:** es reservaria per a casos amb inflamació persistent i absència de resposta al tractament estàndard (corticoides i RP).

3

TRACTAMENT PREVENTIU

Per la potencial gravetat associada a l'activitat de la malaltia, diferents grups d'experts consideren indicat iniciar una teràpia preventiva a llarg termini després del primer atac. Els tractaments actuals inclouen fàrmacs que deplecionen les poblacions limfocitàries, disminueixen els anticossos circulants o interfereixen la proliferació o activació de cèl·lules immunològiques. No hi ha una guia establerta, però els fàrmacs més utilitzats com teràpia de primera línia són azatioprina, micofenolat mofetil i rituximab, que han mostrat que redueixen la taxa de brots sense influenciar en els títols dels anticossos. En una segona línia estarien: RP, ciclofosfamida, mitoxantrona, metotrexate i Ig IV. La durada del tractament preventiu no està establerta, ni es disposa d'un marcador útil de resposta terapèutica. Per tant, la recomanació actual és instaurar el tractament immunosupressor a llarg termini i la decisió d'aturar la medicació haurà de ser consensuada entre el pacient i el neuròleg tenint en compte brots (severitat, freqüència, recuperació), toxicitat del tractament, factors externs, etc. A la Taula 1 s'enumeren els estudis més recents que avalen l'ús dels diferents tractaments a la NMO.

- **Azatioprina (AZA) +/- corticoides:** és un inhibidor de la síntesi de purines i inhibeix de forma preferent la proliferació de limfòcits B i T. L'administració d'AZA a dosis moderades-altes (2-3 mg/kg i dia) redueix la taxa anualitzada de brots (TAB) fins un 72.1%, quan es compara amb el període previ al inici de la teràpia¹⁰, si bé una de les principals limitacions d'aquest fàrmac és la seva regular tolerància. Un estudi recent amb 103 pacients NMO/NMOSD tractats amb AZA ha estimat que només el 73%, 58%, 47% i 33% dels pacients romandran amb aquest fàrmac durant més d'un, tres, cinc i deu anys respectivament des del seu inici¹¹. Els efectes adversos més freqüents inclouen nàusees, elevació de transaminases, leucopènia i diarrea¹². Altres efectes adversos potencials són la fatiga, la caiguda de cabell i la mielosupressió. Els pacients que presenten mutacions afectant l'activitat tiopurina metiltransferasa (TPMT) poden ser molt sensibles a efectes adversos gastrointestinals i a excessiva immunosupressió. Per tant és recomanable la determinació de l'activitat de la TPMT o el genotipificat en pacients que comencin AZA. En pacients heterozigots amb una activitat normal-baixa s'hauria de contemplar una opció terapèutica alternativa i si s'utilitza en aquests pacients, requeriran determinacions hematològiques més freqüents i una menor dosi. En homozigots amb baixa activitat, l'AZA s'ha d'evitar⁵. L'associació de corticoides orals¹³ va encaminada a assolir una immunosupressió ràpida fins que la AZA comenci a exercir els seus efectes plens (3-6 mesos).



- **Micofenolat mofetil (MMF):** suprimeix la proliferació limfocitària (T i B) a l'inhibir la síntesi del nucleòsid guanosina. En un estudi retrospectiu amb 58 pacients NMO/NMO espectre, l'ús de MMF (mitjana de dosis de 2 g) es va associar a una reducció de la freqüència de brots i una estabilització de la discapacitat, amb bona tolerància¹⁴. L'eficàcia terapèutica s'assoleix més ràpid que amb l'AZA i suposa una bona opció quan es requereixi un inici ràpid dels efectes terapèutics. Entre els efectes adversos més freqüents s'inclouen cefalea, restrenyiment, bruxisme, ansietat, alopecìa, diarrea i leucopènia. En pacients amb lupus eritematós sistèmic i en trasplantats renals s'han reportat casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), així com també trastorns limfoproliferatius i neutropènia severa⁵⁻⁷.
- **Rituximab (RTX):** és un anticòs monoclonal quimèric anti-CD20 que produeix depleció dels limfòcits B que expressen aquest receptor a la seva membrana (les cèl·lules pro-B i les cèl·lules plasmàtiques totalment diferenciades són CD20 negatives). Tot i que a la majoria de casos publicats s'ha utilitzat com a fàrmac de segona línia en pacients no responedors^{15,16}, cada cop hi ha més evidència d'ús com a primera línia en pacients naïve¹⁰. En un primer estudi obert amb 8 pacients, 6 es mantingueren lliure de recaigudes durant una mitja de 12 mesos de seguiment. Des d'aquest primer estudi, més de 130 pacients amb NMO/NMOSD han rebut RTX, la majoria dins de sèries retrospectives i uns pocs en dos estudis prospectius no controlats. Són dos els règims de RTX descrits: 375 mg/m² setmanals per 4 dosis o 1.000 mg administrats 2 setmanes a part. El nombre d'infusions ha estat variable, des d'una única administració fins un màxim de cinc. Globalment, els resultats publicats són bons respecte eficàcia, amb una reducció de la freqüència d'atacs i un augment de la proporció de pacients lliures de recaigudes^{10,15-16}. Per tal de prevenir les reaccions adverses associades a la infusió del fàrmac s'acostuma a administrar prèviament 1 gr de paracetamol, 5 mg de dexclorfeniramina i 100 mg de metilprednisolona, per via intravenosa. La depleció incompleta de cèl·lules B o bé la seva recuperació s'ha associat a un major risc de brot, i per tant la seva anàlisi serveix per monitoritzar quan s'ha d'administrar la següent dosi. La majoria de pacients acostumen a mantenir nivells baixos de cèl·lules B durant 6 mesos des de la dosi inicial, i per tant es considera una pauta adequada reavaluar i tractar si cal cada 6 mesos.⁵⁻⁷ Els efectes adversos més freqüents, a part dels relacionats amb la infusió, són: febre, rubor, prujia, símptomes gripals i infeccions (nasofaringitis, bronquitis i infeccions urinàries), la majoria d'intensitat lleu a moderada i acostumen a disminuir a partir de les primeres infusions. En patologies no neurològiques on s'ha utilitzat RTX, s'han publicat casos de LMP i s'ha estimat un risc global de LMP de 1:25.000⁵, però fins ara no hi ha cap cas de LMP descrit en pacients amb NMO i RTX.
- **Corticosteroides orals:** es poden utilitzar a dosis baixes en monoteràpia, com a pont mentre algun altre immunosupressor comença a actuar o en combinació si algun altre agent immunosupressor per si sol no és efectiu. Dosis baixes de corticoides (prednisolona: 2.5-20 mg/dia) van demostrar una reducció de la TAB de 1.48 a 0.49 en una cohort de 25 pacients durant una mitjana de 19.3 mesos de seguiment¹⁷. El tractament crònic amb corticoides s'associa a hiperglucèmia, hipertensió, insomni, alteracions de l'ànim, augment de pes, osteoporosi i glaucoma.
- **RP:** a dos pacients amb NMO on el tractament immunosupressor estava resultant ineficaç, l'associació de RP de forma regular va mostrar benefici¹⁸.
- **Ig IV:** actuen neutralitzant autoanticossos, inhibeixen cèl·lules dendrítiques, la migració limfocitària i poden inhibir el complement. Tot i que per les seves accions poden resultar un fàrmac atractiu per la NMO, de moment és molt limitada l'evidència del seu benefici en aquesta malaltia. Un estudi obert amb cinc pacients amb NMO i tres amb mielitis extensa recurrent tractats amb Ig IV bimensualment va mostrà una reducció de la TAB (1,6 l'any previ a 0,0006 al seguiment) i de la EDSS (de 3.3 a 2.6)¹⁹.
- **Ciclofosfamida:** és un agent alquilant citotòxic. Alguns casos publicats mostraren efectivitat parcial en el control de brots de pacients amb NMO que a més patien alguna malaltia del teixit connectiu (lupus eritematós sistèmic i síndrome de Sjögren)²⁰. Però estudis recents no ho han confirmat, i l'ús de la ciclofosfamida ha quedat relegat a casos en els que fallen la resta de teràpies o no hi són disponibles⁵⁻⁷. S'administra per via intravenosa i les dosis de tractament publicades varien entre 7 i 25 mg/kg cada mes durant un període variable de mesos (habitualment 6 mesos). És necessari realitzar prevenció de cistitis hemorràgica i s'ha de tenir en compte la possibilitat d'amenorrea i sèpsia.
- **Metotrexate:** interfereix la síntesi de purines i timidilat. El tractament combinat de metotrexate i corticoides va reduir la TAB amb estabilització clínica en dues petites sèries^{21,22}.
- **Mitoxantrona:** inhibeix la topoisomerasa II, suprimeix el desenvolupament de limfòcits i macròfags i inhibeix l'activació de cèl·lules B. Un estudi observacional va demostrà eficàcia reduint la TAB en pacients amb NMO després d'un seguiment de 17 mesos. La dosi intravenosa administrada va ser de 12 mg/m² de superfície corporal, un cop al mes durant 3-6 mesos, i després es va seguir amb infusions de 6-12 mg/m² cada 3 mesos²³. No obstant, els potencials efectes adversos com cardiotoxicitat, amenorrea, leucopènia, leucèmia aguda i el fet què es tracta d'una teràpia de duració limitada, fan que aquest fàrmac hagi quedat relegat a pacients que no responguin a cap de les teràpies immunosupressores anteriors.



4 TERÀPIES FUTURES

L'avenç en el coneixement de la patogènia de la malaltia ha comportat el descobriment de noves dianes terapèutiques. Alguns d'aquests nous agents estan sent avaluats en estudis fase I-II, mentre que d'altres estan encara en fase de desenvolupament preclínic.

- **Teràpies dirigides contra el complement:** *Eculizumab*: és un anticòs monoclonal humanitzat que inhibeix la generació del factor C5a del complement així com la formació del complex d'atac de membrana. El seu ús està aprovat pel tractament de l'hemoglobiúria paroxística nocturna i recentment ha estat provat en un estudi fase I/II en pacients seropositius per IgG-NMO/AQP4²⁴. En els 14 pacients estudiats, eculizumab va reduir de forma significativa la freqüència de brots amb estabilització o millora de la discapacitat neurològica. Un pacient va experimentar una septicèmia per meningococ, i tot i que es va recuperar sense seqüeles, aquest fet ha portat a investigar altres proteïnes del complement com a possibles dianes, com ara els anticossos contra el factor C1, que han mostrat eficàcia in vitro i que a priori no interferirien amb la defensa contra agents bacterians al no alterar la lectina ni la via d'activació alternativa del complement⁷. Com a limitació s'ha de tenir en compte l'elevat preu del eculizumab (Estats Units: 400.000 dòlars per pacient/any)⁵.
- **Teràpies dirigides contra receptor d'interleucines:** *Tocilizumab*: és un anticòs monoclonal humanitzat recombinant contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6) que ha mostrat reducció de la TAB en un estudi obert amb 7 pacients, administrat de forma combinada amb el tractament immunosupressor de base de cada malalt²⁵. S'estan provant altres anticossos anti-receptor de IL-6 amb una durada d'acció superior que tocilizumab (SA237).
- **Teràpies antigranulòcits i antieosinòfils:** *Sivelestat*: és un inhibidor de l'elastasa neutrofilica, enzim que influeix sobre la capacitat de migració i el dany tissular mediat per neutròfils. Experiments en models animals de NMO suggereixen que l'entrada de neutròfils al SNC es produeix de forma precoç dins de les primeres 24 hores de l'inici lesional, i per això, Sivelestat s'està provant en pacients NMO durant l'atac agut en un petit assaig japonès⁷. *Cetirizina*: és un antihistamínic de segona generació que presenta capacitat de reduir la citotoxicitat mediada per eosinòfils i per IgG-NMO/AQP4 i està sent testat en un estudi pilot⁷.
- **Teràpies anti-CD19:** CD19 és un receptor present a la superfície dels limfòcits B, especialment a plasmablasts. Anticossos dirigits contra aquest antigen podrien disminuir els títols sèrics de IgG-NMO/AQP4 i els nivells de plasmablasts circulants.
- **Bloquejants de la unió IgG-NMO-AQP4:** el bloqueig d'aquesta unió suposaria la disminució de l'activació del complement depenent d'anticòs i per tant es reduiria la capacitat lesiva. Aquaporumab és un Ac monoclonal amb mutacions a la regió Fc per tal d'eliminar les funcions efectores d'activació del complement. Aquaporumab desplaça de forma competitiva IgG-NMO/AQP4 en estudis in vitro i ha mostrat una reducció de la citotoxicitat en models animals de NMO⁷.
- **Teràpies dirigides a l'inactivació de l'anticòs:** Endoglycosidase S (EndoS) és una proteïna derivada de *Streptococcus pyogenes* que selectivament digereix glicans lligats a asparagina de les cadenes pesades de l'IgG. La IgG-NMO/AQP4 deglicosilada per aquest enzim no realitza funcions efectores citotòxiques. Sèrum de pacients amb NMO tractats amb EndoS van ser incapaços in vitro d'activar el complement i en models animals van mostrar una reducció de les lesions⁷.
- **Altres molècules en investigació:** *Bevacizumab*, un Ac monoclonal humanitzat contra el factor de creixement endotelial vascular està actualment sent estudiat en un assaig per determinar si redueix l'alteració de la barrera hemato-encefàlica a la NMO⁷. També s'estan investigant mètodes per induir tolerància antígen-específica (vacunes DNA, cèl·lules dendrítiques reguladores, etc).



Taula 1: Teràpies immunosupressores en Neuromielitis òptica

Fàrmac	Assaig	Mida mostral	Dosi mitjana (rang)	Seguiment (mesos) mitjana (rang)	Resultat
Azatioprina (+ prednisona)	Bichuetti (2010) ¹³	25	125 mg/dia (50-150)	47 (11-92)	↓ nombre de brots Estabilitat EDSS
	Costanzi (2011) ¹²	99	1-3 mg/dia	22 (12-180)	↓ TAB (2.20 a 0.89) Estabilitat/milloria EDSS
	Elsone (2014) ¹¹	103	125 mg/dia (25-275)	18 (0.1-256)	↓ TAB (1.5 a 0) Estabilitat/milloria EDSS
Micofenolat	Mealy (2014) ¹⁰	28	1-2g/dia	26 (6-86)	↓ TAB (2.61 a 0.33)
	Huh (2014) ¹⁴	58	2 g/dia (1-2)	20 (4-67)	↓ TAB (1.5 a 0) Milloria EDSS (3.0 a 2.5)
Rituximab	Pellkofer (2011) ¹⁵	10	375 mg /m ² c/s x 4 s ó 1 g x 2 separats per 14 dies després c/6-9 m o si ↑ CD20	29 (10-45)	↓ TAB (1.72 a 0.93)
	Kim (2011) ¹⁶	30		24	↓ TAB (2.4 a 0.3) Milloria EDSS (4.4 a 3.0)
	Mealy (2014) ¹⁰	30		20 (5-83)	↓ TAB (2.89 a 0.33)
Corticoides	Watanabe (2007) ¹⁷	9	Prednisolona oral 2.5 mg/dia – 20 mg/dia	29 (10-45)	↓ TAB (1.48 a 0.49)
Recanvi Plasmàtic	Miyamoto K (2009) ¹⁸	4	RP repetits a intervals variables		↓ de brots en 2 pacients
Immunoglobulines IV	Magraner M (2013) ¹⁹	8	0.7 g/kg/dia x 3 dies c/ 2 m	19 (6-39)	↓ TAB (1.8 a 0.006) Milloria EDSS (3.3 a 2.6)
Ciclofosfamida	Yaguchi (2013) ²⁰	4	500 mg/m ²	46 (26-58)	↓ Milloria EDSS (8.0 a 5.7)
Metotrexate	Kitley (2013) ²¹	14	I: 7.5 mg /s M: 17.5 mg / s	21.5 (6-84)	↓ TAB (1.39 a 0.18) Milloria EDSS (5.2 a 5.0)
	Ramanathan (2014) ²²	9		62 (13-146)	↓ TAB (3.11 a 1.11) Estabilitat EDSS
Mitoxantrona	Kim (2011) ²³	20	I: 12 mg/m ² /m x 3-6m M: 6-12 mg/m ² c/ 3m (Dmàx: 100-120 mg/m ²)	17 (8-22)	↓ TAB (2.8 a 0.7) Milloria EDSS (5.6 a 4.4)
Eculizumab	Pittock (2013) ²⁴	14	I: 600 mg iv/s x 4s i 900 mg iv la 5 ^a s M: 900 mg iv c/2 s	12 (12-24)	↓ TAB (3.0 a 0.0) Milloria EDSS (4.3 a 3.5)
Tocilizumab	Araki (2014) ²⁵	7	8 mg/kg c/m afegit a la teràpia IS de base	12 (12-24)	↓ TAB (2.9 a 0.4) Milloria EDSS (5.1 a 4.1)

RP: recanvi plasmàtic; I: dosi d'inici; M: dosi de manteniment; m: mesos; s: setmanes; IS: immunosupressor; TAB: taxa anualitzada de brots; EDSS: escala de discapacitat ampliada de Kurtzke



BIBLIOGRAFIA

1. Wingerchuk DM. *Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis Optica*. *The Neurologist* 2007; 13:2-11.
2. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP et al. *A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians*. *Neurology* 2011; 76: 1589-1595.
3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. *Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica*. *Neurology* 2006 ; 66: 1485-1489.
4. Verkman AS, Phuan PW, Asavapanumas N et al. *Biology of AQP4 and Anti-AQP4 Antibody: Therapeutic Implications for NMO*. *Brain Pathology* 2013 ; 23: 684-695.
5. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A et al. *Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations*. *Mult Scler Relat Disord* 2012 ; 1 (4): 180-187.
6. Trebst C, Jarius S, Berthele A et al. *Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)*. *J Neurol* 2013 ; DOI 10.1007/s00415-013-7169-7
7. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. *Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies*. *Nat Rev Neurol* 2014 ; 10: 493-506.
8. Llufriu S, Castillo J, Blanco Y et al. *Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months*. *Neurology* 2009 ; 73 (12): 949-953.
9. Elson L, Panicker J, Mutch K et al. *Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients*. *Mult Scler* 2013 ; DOI: 10.1177/1352458513495938
10. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J et al. *Comparison of Relapse and Treatment Failure Rates Among Patients With Neuromyelitis Optica: Multicenter Study of Treatment Efficacy*. *JAMA Neurol* 2014 ; 71 (3): 324-330.
11. Elson L, Kitley J, Luppe S et al. *Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK*. *Mult Scler* 2014 ; 20(11): 1533-1540.
12. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF et al. *Azathioprine: tolerability, efficacy and predictors of benefit in neuromyelitis optica*. *Neurology* 2011 ; 77: 659-666.
13. Bichuetti DB, Lobato EM, Oliveira DM et al. *Neuromyelitis Optica Treatment: Analysis of 36 patients*. *Arch Neurol* 2010 ; 67 (9): 1131-1136.
14. Huh SY, Kim SH, Hyun JW et al. *Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*. *JAMA Neurol* 2014 ; 71 (11): 1372-1378.
15. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A et al. *Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab*. *Neurology* 2011 ; 76: 1310-1315.
16. Kim SH, Kim W, Li XF et al. *Repeated Treatment With Rituximab Based on the Assessment of Peripheral Circulating Memory B Cells in Patients with Relapsing Neuromyelitis Optica Over 2 Years*. *Arch Neurol* 2011 ; 68 (11): 1412-1420.
17. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I et al. *Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis*. *Mult Scler* 2007 ; 13: 968-974.
18. Miyamoto K, Kusunoki S. *Intermittent Plasmapheresis Prevents Recurrence in Neuromyelitis Optica*. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2009 ; 13(6): 505-508.
19. Magraner MJ, Coret F, Casanova B. *Estudio del efecto del tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa en la neuromielitis óptica*. *Neurología* 2013 ; 28 (2): 65-72.
20. Yaguchi H, Sakushima K, Takahashi I et al. *Efficacy of Intravenous Cyclophosphamide Therapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*. *Intern Med* 2013 ; 52: 969-972.
21. Kitley J, Elson L, George J et al. *Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 ; 84: 918-921.
22. Ramanathan RS, Malhotra K, Scott T. *Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate*. *BMC Neurology* 2014; 14: 51.
23. Kim SH, Kim W, Park MS et al. *Efficacy and Safety of Mitoxantrone in Patients With Highly Relapsing Neuromyelitis Optica*. *Arch Neurol* 2011 ; 68 (4): 473-479.
24. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A et al. *Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study*. *Lancet Neurol* 2013 ; 12: 554-62.
25. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K et al. *Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica. A pilot study*. *Neurology* 2014 ; 82: 1302-1306.



20.

Criteris de resposta al tractament

Autors

Dr. Jordi Ríó

*Hospital Vall d'Hebron. CEMCAT
Barcelona*

1

INTRODUCCIÓ

L'Esclerosi Múltiple és una malaltia inflamatòria, crònica i desmielinitzant que no té avui en dia una cura definitiva. Existeixen però diferents fàrmacs aprovats pel tractament de la malaltia. Aquests fàrmacs han demostrat en assaigs clínics correctament realitzats que són eficaços per disminuir la freqüència d'atacs, així com l'activitat de la malaltia mesurada mitjançant la ressonància magnètica cranial. Tanmateix, encara que de forma més controvertida, també aquests fàrmacs han demostrat ser capaços de disminuir la discapacitat de la malaltia. Malgrat l'efecte positiu d'aquests fàrmacs alguns pacients durant els assaigs clínics van continuar presentant activitat clínica i radiològica de la malaltia. A la pràctica clínica diària, una proporció important de pacients tractats amb aquest fàrmacs immunomoduladors presentaran un increment de les seves discapacitats en un curt

període de temps després de l'inici del tractament. Aquests pacients són definits com no responedors (1). Aquesta proporció pot ser variable però s'estima que al voltant del 20% dels pacients amb EMRR que inicien tractament immunomodulador presentaran resposta dolenta que condicionarà un significatiu increment de discapacitat en els primers mesos de tractament. No és fàcil identificar a priori quins pacients tindran una resposta òptima i quins seran aquells pacients amb una resposta dolenta. Si comparem les característiques basals d'ambdós grups de pacients (responedors i no responedors) observem que no existeixen diferències en l'edat, sexe, durada de la malaltia, activitat de la malaltia i discapacitat prèvia a l'inici del tractament. Per aquest motiu és molt important, per optimitzar el tractament, el diferenciar ambdós grups de pacients durant els primers mesos del tractament.

La identificació precoç d'aquells pacients no responedors és important per diferents motius. Avui en dia disposem de noves teràpies pel tractament de la malaltia que han demostrat una eficàcia important. És per això que quan abans identifiquem a aquella persona amb una resposta dolenta al tractament, abans podrem plantejar altres



alternatives terapèutiques, ja que si plantejem un canvi de tractament en pacients que ja han acumulat discapacitat per una resposta inapropiada, el benefici del nou tractament serà probablement molt pobre. Altres aspectes importants relacionats amb la resposta són el disseny d'assaigs clínics i la recerca de marcadors biològics de resposta. La identificació precoç de pacients no responedors permetrà ajustar els criteris d'inclusió en els assaigs clínics, així com el poder trobar marcadors que permetin classificar als pacients en funció de la seva resposta al tractament immunomodulador. Finalment, és fonamental poder identificar als pacients no responedors per optimitzar el cost del tractament. Si considerem que un pacient no presenta una bona resposta hauríem de modificar la teràpia per evitar despeses innecessàries.

2

MONITORITZACIÓ CLÍNICA DE LA RESPOSTA

Com s'ha comentat prèviament és important identificar a aquells pacients que seran no responedors amb l'objecte d'optimitzar el tractament. Per identificar la resposta, des del punt de vista clínic disposem de la informació provinent de l'existència de brots i de l'increment de discapacitat.

Brots

La relació existent entre la presència de brots i la discapacitat a mitjà o llarg termini és controvertida. Podríem considerar que aquells pacients que presenten una alta taxa de brots son pacients proclius a presentar una resposta dolenta al tractament. Tanmateix, altres autors no han establert una clara relació entre la freqüència de brots i la discapacitat posterior. D'altra banda, hem de tenir en compte una sèrie de factors que ens poden confondre a l'utilitzar la taxa de brots com a únic marcador de resposta al tractament. S'ha demostrat que la taxa de brots té un escàs valor de predicció positiva i una pobre sensibilitat per detectar increment de discapacitat a curt i a mitjà termini. D'altra banda, el fenomen de regressió a la mitjana pot confondre la interpretació de la resposta al tractament. No sabem si la disminució de brots en un pacient individual és producte de l'eficàcia del tractament o be és l'evolució natural observada en pacients amb EM remitent-recurrent. Finalment, la taxa de brots està molt influïda per la freqüència en el seguiment dels pacients. Per tant, tot i que els brots ens ofereixen una mesura d'activitat de la malaltia la seva utilització com a mesura única de resposta al tractament immunomodulador ha de ser valorada amb cautela.

Progressió de la discapacitat

Sabem que els canvis inflamatoris apareguts en pacients amb EMRR detectats a través de RM cranial succeeixen de forma molt més freqüent que la seva expressió clínica. Aquests canvis clínicament silencis poden conduir, sense cap mena de dubte, a la detecció de canvis en la funció neurològica, i aquests canvis en la funció neurològica poden produir una progressió del dèficit neurològic. Per tant, una progressió del dèficit neurològic en exploracions seriades podria ser un marcador d'una mala resposta terapèutica.

No és senzill valorar el canvi de la discapacitat en pacients amb EMRR amb puntuacions de l'EDSS per sota de 3. Tot i que, es considera que l'increment d'un punt en l'escala d'EDSS és un canvi significatiu en l'estat neurològic. Per assegurar la veracitat d'aquest increment en l'escala és molt important que sigui confirmat al llarg del temps per evitar falsos o transitoris increments de discapacitat degut a la recuperació incompleta després d'un brot de la malaltia o be a altres processos mèdics com febre, etc. Com més gran sigui el temps per confirmar l'increment d'EDSS menor serà l'error d'incloure pacients amb falsos increments d'EDSS. Un estudi va comparà diferents criteris de progressió basats en diferents increments i diferents temps de confirmació. Es va observar que l'increment d'1 punt en l'escala d'EDSS confirmat en 6 mesos va tenir una sensibilitat del 77% i una especificitat del 89% per detectar un increment de discapacitat a llarg termini (2).

3

MONITORITZACIÓ RADIOLÒGICA DE LA RESPOSTA

La RM permet la detecció de l'activitat de la malaltia en pacients asimptomàtics tractats amb fàrmacs modificadors de la malaltia (FME). No s'ha establert, però, la utilitat de la monitorització en pacients individuals tractats, tot i que les lesions T2 han demostrat ser un marcador de l'activitat en pacients tractats amb FME. En una meta-anàlisi de 23 assaigs clínics controlats amb placebo amb 6591 pacients, els models de regressió van mostrar que l'efecte del tractament en les lesions T2 va correlacionar amb efecte sobre les recaigudes (3).

Els assaigs clínics han demostrat que els tractaments modificadors de la malaltia (TME) tenen un efecte positiu sobre les lesions en RM que produeixen una disminució de la lesió de càrrega lesional en T2 en comparació amb el placebo. Sobre la base d'aquestes observacions es pot inferir que l'augment de la càrrega de la lesió T2 en pacients que reben teràpia pot representar una resposta subòptima a TME. L'aparició de noves lesions en T2 han demostrat que pot identificar als pacients que tenen una



resposta clínica subòptima a l'interferó beta. Òbviament, l'acumulació de noves lesions T2 durant el tractament no es desitjable. Tot i que els estudis són heterogenis en relació amb el número de lesions de MRI, considerats com a marcadors pronòstics d'una resposta dolenta. Aquest valor de tall és amb freqüència subjectiu, i sovint es basa més en el sentit comú que en l'evidència científica. Les dades, basades en un assaig controlat amb placebo de 2 anys, va establir el punt de tall per a les variables de ressonància magnètica com la mediana en el grup placebo, que és tres o més lesions en T2 (4). Així, els canvis mínims (menys de 3 noves lesions T2) no semblaven estar clarament associats amb un mal pronòstic a curt i llarg termini. En una revisió sistemàtica recent les dades agrupades de noves lesions en T2 no van mostrar significació estadística per aquells pacients que acumulen tant sols una nova lesió T2 (5). D'altra banda, un estudi amb resultats de seguiment a llarg termini dels pacients de l'assaig amb IFN β -1a, ha mostrat que els pacients amb < 3 lesions noves en T2 durant dos anys no van tenir un risc significatiu de major discapacitat després de 15 anys de seguiment (OR 2.89, IC 95%: 0,88 a 9,54, $p = 0,080$) (6).

La majoria dels estudis que avaluen l'aparició de noves lesions en T2 en la resposta al tractament s'han realitzat en pacients que reben IFN β . Però, un estudi recent va mostrà que en pacients tractats amb acetat de glatiràmer, l'acumulació de noves lesions T2 no tenen el mateix significat pronòstic que en aquells que reben interferó (7). En conseqüència, en l'avaluació de la resposta clínica ala TME el significat de l'aparició de noves lesions T2 pot ser depenent del mecanisme d'acció específic de la TME específic. Per tant, en els algorismes terapèutics sobre la resposta al tractament hem de considerar el fàrmac que està rebent el pacient.

4 DEFINICIÓ DE RESPOSTA

No existeix una definició de resposta clínica estandarditzada i validada, quedant a la lliure elecció dels investigadors la decisió de si un pacient està responent bé o no a un tractament. Existeixen en la literatura diverses definicions de resposta basades en la presència d'un o més brots, o bé en disminucions variables de la taxa de brots comparades amb la taxa de brots prèvia a l'inici del tractament, o definicions basades en el canvi de l'EDSS o combinacions dels paràmetres mencionats. És fonamental però validar qualsevol definició al llarg del temps per conèixer exactament el seu significat a llarg termini. Estudis recents demostren que aquelles definicions que exigeixen l'increment de discapacitat com a marcador de falta de resposta són les definicions amb major sensibilitat, especificitat i valors de predicció per identificar als pacients amb un pitjor pronòstic a llarg

termini. D'altra banda, aquelles definicions que tant sols utilitzen mesures relacionades amb la presència de brots són definicions amb escassa sensibilitat i un baix valor predictiu positiu.

L'existència d'una definició de resposta validada és fonamental per poder predir que els pacients continuaran estant actius després d'una falta de resposta inicial al tractament. Tant sols d'aquesta manera es poden identificar aquells pacients que poden beneficiar-se d'un canvi terapèutic precoç quan encara la malaltia no ha causat un mal irreversible.

Existeixen diferents estudis que han intentat establir el paper de la RM en la resposta al tractament. Així s'ha observat que l'aparició de nova activitat mesurada per RM correlaciona amb la resposta al tractament amb IFN beta. S'ha demostrat que el risc d'una resposta dolenta definida per l'increment de discapacitat després de dos anys de tractament és més gran en aquells pacients que presenten més de dos lesions actives després de 12 mesos de tractament (OR 8.3, $p < 0.0001$) amb una sensibilitat i especificitat de 71 i 77 respectivament (8). Aquestes diferents observacions ens indueixen a pensar que efectivament la RM pot jugar un paper important en la asseveració de la resposta clínica individual i en la decisió terapèutica dels pacients amb EMRR tractats amb immunomoduladors.

Les dades que provenen de les anàlisis de les variables clíniques i radiològiques de resposta ens indueixen a pensar que en la definició de resposta al tractament immunomodulador hem de tenir en compte de forma combinada ambdues variables. S'ha demostrat que aquells pacients amb activitat clínica en forma de brots i/o progressió a més de l'activitat radiològica en forma de lesions actives en la RM, són pacients amb un risc significatiu d'una resposta dolenta o bé una resposta subòptima (9). Els pacients han de ser avaluats en els primers mesos de tractament i han de classificar-se en funció de la seva activitat enfront els brots, progressió de la discapacitat o lesions actives en la RM realitzada als 12 mesos de tractament. Aquells pacients en risc de romandre actius (brots i/o progressió juntament amb activitat radiològica) són pacients tributaris de plantejar una altra alternativa terapèutica (figura 1)

5 TÈCNIQUES

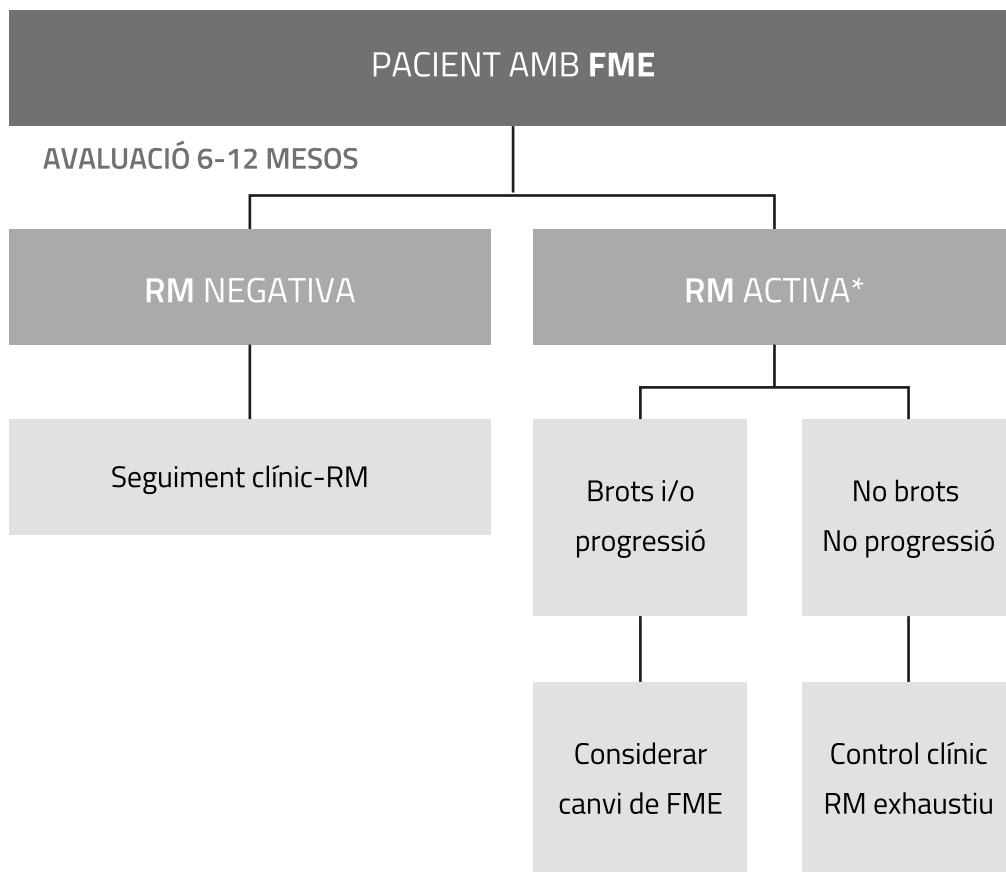
El tractament de malalties cròniques sense una curació definitiva i amb tractaments que ofereixen únicament una eficàcia parcial com l'esclerosi múltiple requereixen d'una optimització màxima del tractament utilitzat. És per tant fonamental poder disposar d'una definició de la resposta clínica el més exacta possible. La proporció de



pacients amb una resposta dolenta dependrà de la definició que establim de resposta al tractament. En qualsevol cas, i tenint en compte que el problema fonamental d'aquesta malaltia és la discapacitat a llarg termini, hem de tractar d'utilitzar mesures de resposta que siguin capaces de predir en la mesura del possible la discapacitat futura..

No hi ha dubte que la ressonància magnètica ens ofereix la possibilitat d'identificar l'activitat de la malaltia de forma més sensible que els paràmetres clínics aïllats.

Tot i que no existeixen dades prospectives validades sobre la utilitat de la RM en la monitorització de la resposta clínica, l'acumulació de lesions noves en els primers mesos de tractament amb fàrmacs immunomoduladors podria ser un marcador d'una resposta clínica insuficient. La utilització conjunta de paràmetres clínics i radiològics permetrà obtenir una major precisió en l'avaluació de la resposta i per tant una major optimització del tractament realitzat.



*Considerar RM activa quan almenys apareixen 3 lesions noves



BIBLIOGRAFIA

1. Río J, Nos C, Tintore M, et al. *Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients.* Ann Neurol 2006; 59: 344-352.
2. Río J, Nos C, Tintore M, et al. *Assessment of different treatment failure criteria in a cohort of relapsing-remitting MS patients treated with interferon beta. Implications for clinical trials.* Ann Neurol 2002; 52: 400-406.
3. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, Cutter GR, Mancardi GL, Bruzzi P. *Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach.* Ann Neurol. 2009; 65:268-275
4. Rudick, R., Lee, J., Simon, J., Ransohoff, R. M. & Fisher, E. *Defining interferon β response status in multiple sclerosis patients.* Ann Neurol 2004; 56, 548-555.
5. Dobson R, Rudick RA, Turner B, Schmierer K, Giovannoni G. *Assessing treatment response to interferon- β : is there a role for MRI?* Neurology 2014; 82:248-254.
6. Bermel, R. You X, Foulds P, Hyde R, Simon JH, Fisher E, et al. *Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β .* Ann Neurol 2013; 73: 95-103.
7. Río J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Castelló J, Auger C, et al. *Evaluating the response to glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients.* Mult Scler 2014; 20:1602-1608
8. Río J, Rovira A, Tintoré M, Huerga E, Nos C, Tellez N, et al. *Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients.* Mult Scler. 2008; 14:479-484
9. Río J, Castillo J, Rovira A, et al. *Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS.* Mult Scler 2009; 15: 848-853



21.

Criteris de retirada de tractament

Autors

Dr. Jordi Batlle

*Hospital Santa Tecla
Tarragona*

Dra. Cristina Ramo

*Hospital Germans Trias i Pujol
Badalona*

1 INTRODUCCIÓ

Actualment no existeix un tractament curatiu per a l'esclerosi múltiple (EM). El principal repte pels metges i els pacients amb EM és disposar d'un tractament per a retardar la progressió de la malaltia, alleujar els símptomes i millorar la qualitat de vida.

Des de fa unes dos dècades s'utilitzen els fàrmacs anomenats Teràpies Modificadores del curs de la malaltia (TMM). Totes les disponibles es creu que actuen sobre les cèl·lules immunes que contribueixen a la inflamació i teòricament són menys propenses a tenir un impacte en pacients en que l'activitat de la malaltia inflamatòria es torna menys comuna. Per aquesta raó cap d'elles està aprovada pel seu ús quan no hi ha activitat de la malaltia inflamatòria en curs. Aquest fàrmacs, malgrat l'eficàcia en l'EMRR, van fallar per mitigar les formes progressives de la malaltia, i no

eviten el deteriorament de la funció neurològica a llarg termini, però els pacients que opten per les TMM poden acabar utilitzant-les durant diversos anys o dècades, sempre que toleren el tractament i semblin eficaços, degut a l'escassetat de dades que adreça la seguretat de la interrupció.

En els últims 3 anys han aparegut un nombre considerable de fàrmacs nous per la qual cosa és possible fer canvis de tractament per si una altra teràpia és millor per a controlar la malaltia; ha aparegut el concepte de NEDA (No - Evidence - of - Disease - Activity), ja utilitzat anteriorment en altres especialitats com hematologia, oncologia i reumatologia, i que s'està convertint en un nou objectiu per al tractament de l'EM. Aquest concepte implica que: 1) no hi hagi brots, 2) no progressi la discapacitat i que 3) no es detecti activitat a la RM (no noves lesions en T2, ni lesions Gd (+) i 4) un grau d'atròfia cerebral pròxim a la població normal (<0,5% / any). Les noves teràpies persegueixen aquest objectiu, i per aquest motiu cada vegada és més difícil decidir que un pacient no és susceptible de tractament.



2

RETIRADA DEL TRACTAMENT

Situacions

Síndrome clínicament aïllat (SCA)

Diferents estudis han examinat la relació temporal entre el SCA i EM. Globalment el risc de desenvolupar una esclerosi múltiple clínicament definida, després d'un SCA oscil·la del 40% al 80%. (50% aproximadament). Encara que la majoria dels pacients amb SCA que són d'alt risc per desenvolupar una EM, l'inici precoç del tractament amb TMM demostra benefici, sorgeix la possibilitat que una minoria significativa de pacients amb SCA pot estar rebent TMM innecessàriament. Una vegada que el tractament amb un TMM ha començat en aquesta situació, no hi ha cap manera de determinar si el pacient està rebent cap benefici.

EM benigna

Alguns pacients sols desenvolupen una petita discapacitat al llarg del temps. Aquests pacients mantenen un EDSS ≤ 2 als 10 anys o a ≤ 3 als 15 anys depenent dels criteris utilitzats per definir l'EM "benigna". L'estudi d' Olival i cols(1) evidencia que una petita proporció de pacients (10%) que deixen el seu tractament immunomodulador tornen a tenir nous brots i un altre (5%) retorna l'activitat detectada en RM. A causa del cada vegada més inici precoç del tractament de la malaltia, pot ser difícil determinar si el curs clínic lleu és un resultat de la immunomodulació o es tracta d'una forma benigna real de la malaltia que sense medicació també hagués evolucionat bé.

Hi ha molta incertesa però argumentar a favor de la continuació del tractament amb TMM en un SCA o en una forma d'EM "benigna", fins i tot quan després d'un temps prudencial no hi ha cap evidència d'activitat de la malaltia, pot suposar també una pèrdua d'oportunitat d'invertir els recursos limitats en situacions amb més evidència de benefici per al pacient.

Formes transformades

Per aquells pacients amb EMRR que s'han convertit a l'EMSP sense recaigudes, els TMM no tenen eficàcia i s'han de retirar. Les directrius per al tractament de l'EM de l'Associació de Neuròlegs Britànics, afirmen que els TMM s'han d'interrompre en pacients amb EM secundària progressiva amb una incapacitat per caminar sense ajuda (EDSS $\geq 6,0$) que persisteixi durant 6 mesos. El Comitè assessor de l'esclerosi de la Direcció General de Farmàcia i productes sanitaris del Ministeri de Sanitat i Consum, recomana que no es mantinguin les TMM amb EDSS mantinguts $> 6,5$.

Els TMM es prescriuen amb freqüència, fins i tot quan ja clínicament són inefectius. En un estudi realitzat per Loneragan i cols(2), en el que es va demanar l'opinió a 26 experts internacionals d'EM sobre la suspensió del tractament en formes EMPP o EMSP sense recaigudes, sols 15 dels 26 havien fet quelcom per aturar el tractament en l'EM en formes progressives sense brots, i la majoria no insisteixen en aturar el tractament si el pacient es resisteix o és reticent, per no malmetre la relació metge-pacient.

Adherència al tractament

La manca d'una correcta adherència a tractaments crònics és un problema sanitari de rellevància clínica i econòmica, i malauradament és una constant en les diferents patologies cròniques en què s'ha mesurat. Així, en pacients amb EM, l'adherència mitjana als TMM és del 60% a 90% aproximadament (18-20). Steinberg i cols(3) van poder observar riscos de recaiguda més grans amb els pacients que tenien adherències menors respecte als pacients amb adherències superiors al 85%. Per tot això és molt important mesurar el grau d'adherència del pacient al tractament per poder canviar en el cas que es prevegi que l'adherència podria millorar amb un altre fàrmac. Si no hagués adherència per falta de compromís del pacient també caldria retirar-lo.

Estudis

Existeixen molts pocs treballs que estudiïn la possibilitat d'interrompre la medicació de manteniment (4)(5)(6) i ningú que avaluï directament les conseqüències de la continuïtat versus discontinuïtat de les TMM en poblacions comparables.

Recentment Olival i cols(1), han proposat que la retirada del TMM pot ser una opció vàlida per a un grup seleccionat de pacients amb EM. En aquest article es descriu l'evolució clínica i radiològica d'un grup de quaranta pacients amb EMRR estable que van deixar el TMM. Tots s'havien tractat almenys durant 5 anys i s'havien quedat lliures de la malaltia. Es va retirar el TMM i es va fer un seguiment dels 13 als 86 mesos. Un 10% del pacients van presentar nous brots, en el 5% pacients es van detectar que tenien noves lesions a la RM sense evidenciar nous brots.

Malgrat aquests resultats, la decisió de retirar la medicació es difícil i requereix una anàlisi acurada.

La manca de dades no és un argument per no considerar la interrupció. Aquesta s'ha d'efectuar donant el màxim d'informació i amb un risc mínim.

Factors a tenir en compte

La finalitat que es persegueix ha de ser bona. En general sol ser per evitar un mal balanç risc benefici, un tractament molest o penós per al pacient i excessiva despesa davant d'un mínim o nul benefici.

La retirada del tractament no ha de ser interpretada com la suspensió del seguiment. Aquests pacients han



de ser avaluats periòdicament i el TMM ha de poder ser admesos de nou fàcilment si es produeix nova activitat.

Els recursos són limitats i el malbaratament dels mateixos en pacients en els quals ja no és beneficiosa comporta una pèrdua d'oportunitat de tractar a altres individus als que proporcionaria una millora en la qualitat / expectativa de vida molt més important.

3 CONCLUSIONS

- No hi ha evidència suficient per fer front als beneficis a llarg termini de les TMM
- La reticència general a aturar els TMM en aquests moments, pot estar basada més en les actituds del metge i dels pacients, que en l'evidència. Aquesta actitud minva recursos sanitaris que es podrien emprar amb altres situacions amb més eficiència.

- La valoració de continuar o suspendre el tractament s'ha de realitzar consensuadament amb el pacient.
- Es necessiten estudis prospectius que directament comparin la continuïtat versus la discontinuïtat de les TMM en poblacions comparables per avaluar millor la seguretat de l'actual enfocament del tractament a l'EM.
- La retirada de la medicació pot ser una opció èticament vàlida per a un grup ben seleccionat de pacients, com els que estan estables o han desenvolupat la fase progressiva de la malaltia.

BIBLIOGRAFIA

1. Olival GS do, Cavenaghi VB, Serafim V, Thomaz RB, Tilbery CP. *Medication withdrawal may be an option for a select group of patients in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Arq Neuropsiquiatr. agost 2013;71(8):516-20.
2. Lonergan R, Kinsella K, Duggan M, Jordan S, Hutchinson M, Tubridy N. *Discontinuing disease-modifying therapy in progressive multiple sclerosis: can we stop what we have started?* Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. desembre 2009;15(12):1528-31.
3. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. *Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study*. Clin Drug Investig. 2010;30(2):89-100.
4. Pittock SJ, Weinschenker BG, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Keegan M, Wingerchuk DM, et al. *Not every patient with multiple sclerosis should be treated at time of diagnosis*. Arch Neurol. abril 2006;63(4):611-4.
5. *Discontinuation of Disease-Modifying Treatment for Multiple Sclerosis* [Internet]. Recuperat de: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/535/1833/multiple-sclerosis-protocol-131217.pdf>
6. *Should We Ever Consider Stopping Disease-Modifying Treatment for MS?: EHSL - NANOS Annual Meeting Collection* [Internet]. [citat 7 febrer 2015]. Recuperat de: <http://content.lib.utah.edu/cdm/ref/collection/ehsl-nam/id/1361>



AMB LA COL-LABORACIÓ DE:

