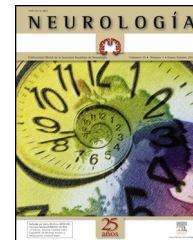




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple

A. García-Merino*, Ó. Fernández, X. Montalbán, C. de Andrés, C. Oreja-Guevara, A. Rodríguez-Antigüedad y T. Arbizu

Servicio de Neurología/Unidad de Neuroinmunología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

Recibido el 15 de enero de 2013; aceptado el 22 de enero de 2013
Accesible en línea el 3 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Tratamiento;
Fármacos;
Líneas de
tratamiento;
Fracaso terapéutico

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Treatment;
Drugs;
Lines of therapy;
Drug failure

Resumen La terapia de la esclerosis múltiple está en rápida evolución. En un plazo próximo, se prevé la incorporación de nuevos fármacos que pueden modificar las pautas actuales de tratamiento. Mientras tanto, el Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología encargado del consenso sobre la utilización de medicamentos para la EM, ha considerado necesaria una puesta al día de las indicaciones actuales y de los principios de tratamiento de esta enfermedad.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Consensus Statement on medication use in multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology's study group for demyelinating diseases

Abstract Treatments for multiple sclerosis therapy are rapidly evolving. It is believed that new drugs will be approved in the near future, thereby changing current indications for treatment. In this context, the Spanish Society of Neurology's study group on demyelinating diseases, which evaluates medication use in MS, has decided to draw up a consensus statement on the current indications and guidelines for multiple sclerosis treatment.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Desde la aprobación del interferón beta (IFN- β) para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM), el avance en el conocimiento de la enfermedad ha sido enorme. Esto afecta

a cada uno de los aspectos de la EM, desde la genética, la inmunología, la anatomía patológica, la neuroimagen y, particularmente, la terapéutica. Se han puesto a punto nuevos fármacos y muchos más están en etapas avanzadas de desarrollo. Aunque el tratamiento de la progresión queda fuera del alcance de los medicamentos actuales, el control de la fase inflamatoria de la enfermedad es cada vez más eficaz y hay datos que indican que la terapia utilizada en fases tempranas se asocia a una mejor evolución a largo plazo. Sin embargo, la EM sigue siendo una enfermedad grave: es

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jgarciam.hpth@salud.madrid.org
(A. García-Merino).

la causa más importante de discapacidad no traumática en el adulto joven y también una enfermedad capaz de reducir significativamente la esperanza de vida¹. La utilización temprana y adecuada de los recursos terapéuticos disponibles es un factor esencial para mejorar el pronóstico de los pacientes. En el momento actual, el tratamiento busca el control completo de la actividad de la EM, tanto en sus aspectos clínicos como de neuroimagen.

Se prevé que en plazo próximo la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorice nuevos medicamentos; mientras tanto, el Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología encargado del consenso sobre la utilización de medicamentos para la EM cree necesaria una actualización de las líneas generales del tratamiento de esta enfermedad.

Indicaciones de tratamiento de la esclerosis múltiple

Esclerosis múltiple recidivante remitente

Los IFN- β 1a im (Avonex[®]), sc (Rebif[®]) y 1b (Betaferón[®]) y el acetato de glatirámico (AG) (Copaxone[®]) cuentan con recomendación de grado A basada en estudios de nivel I para reducir la frecuencia de las recaídas en la EM recidivante remitente (EMRR), publicados entre 1993 y 1998²⁻⁵. Por ello cuentan con la indicación de la EMA y otras agencias reguladoras. Hoy se acepta que el paciente a tratar ha de tener más de 16 años, una EMRR activa, una EDSS inferior a 5,5 (capaz de caminar 100 metros sin detenerse y sin ayuda) y no debe presentar ninguna de las contraindicaciones, como embarazo, lactancia, enfermedad sistémica grave, alergia a la albúmina humana y depresión con ideación suicida.

El grado A de recomendación sobre la base de ensayos clínicos de nivel I existe asimismo para natalizumab (Tysabri[®])^{6,7} y fingolimod (Gilenya[®])^{8,9}, ensayos efectuados frente a placebo o comparador activo. Sin embargo, debido al perfil de seguridad de estos 2 fármacos, la EMA restringió su uso al tratamiento inicial de casos de EMRR de inicio agresivo, con rápido deterioro de función neurológica y evidencia de actividad inflamatoria, dejando sus otras indicaciones para fracaso de los medicamentos de primera elección (IFN- β y AG).

Con respecto a azatioprina¹⁰, cuenta en España con autorización para EMRR, pero es importante señalar que la evidencia de eficacia es considerablemente menor que con los IFN- β y AG, y que existe un riesgo oncogénico. Su uso puede considerarse cuando la EM se asocia a enfermedad del tejido conectivo o en casos en que no es posible la utilización de inmunomoduladores.

Esclerosis múltiple secundariamente progresiva

Con los IFN se han efectuado 3 estudios principales de nivel I, 2 con Betaferón[®] y uno con Rebif[®]^{11,12}. El primero de ellos, realizado en Europa con Betaferón[®], indicaba un efecto neto en los brotes y un retraso significativo en la progresión de la discapacidad, que ocurría tanto en pacientes con brotes como sin ellos. Sin embargo, un estudio norteamericano

realizado con el mismo fármaco en pacientes asimismo con EM secundariamente progresiva (EMSP) no pudo demostrar ningún efecto sobre discapacidad. El siguiente estudio con IFN- β se llevó a cabo con Rebif[®] frente a placebo a las dosis de 22 y 44 μ g; ambas dosis resultaron eficaces sobre la tasa de brotes y respecto a la discapacidad había mejoría solo en los pacientes que presentaban previamente brotes. Hay recomendación de clase A basada en estos estudios para la forma EMSP con brotes y se ha aprobado su uso solamente para este subgrupo de EMSP.

Hay recomendación de clase B para mitoxantrona basada en un estudio de nivel III/III¹³ en cuanto a la probabilidad de que en EMSP con brotes este fármaco mejore de modo discreto la tasa de brotes, las variables de RM y la progresión. No obstante, en la práctica su uso se ha restringido considerablemente debido a su cardiotoxicidad y riesgo de leucemia aguda.

En la EMSP sin brotes ninguno de los medicamentos que se han estudiado en ensayos clínicos controlados ha demostrado eficacia, por lo que actualmente no tienen indicación reconocida de tratamiento.

Esclerosis múltiple primariamente progresiva

Se han llevado a cabo varios estudios con IFN- β . Una revisión sistemática no pudo demostrar beneficio alguno en la progresión de la enfermedad¹⁴. En EM primariamente progresiva (EMPP) se han estudiado asimismo otros medicamentos, incluidos AG y rituximab, sin resultados concluyentes. Debido a la ausencia de efecto significativo sobre la progresión de la enfermedad en los estudios llevados a cabo, actualmente no se recomienda el uso de medicamentos para modificar el curso de esta forma de EM.

Tratamiento tras un episodio desmielinizante único o aislado

El episodio desmielinizante único o aislado (clínicamente aislado syndrome) ha sido objeto de varios estudios con distintas preparaciones de IFN- β , así como con AG¹⁵⁻¹⁹. El primero de los estudios publicados (CHAMPS) utilizó IFN- β 1-a im semanal, el segundo IFN- β 1-a sc semanal a 22 μ g (ETOMS), el tercero fue llevado a cabo con IFN 1-b (BENEFIT) y el cuarto con IFN- β 1-a sc 44 μ g, 1 o 3 veces por semana (REFLEX). Con AG se efectuó un ensayo denominado PRECISE. Con distintos matices en cada uno de los estudios, todos ellos demostraron que el uso temprano de IFN- β o AG en el síndrome aislado retrasa significativamente la conversión a EM confirmada tanto por la clínica como por nuevas imágenes de RM. Por esta razón, cualquiera de los medicamentos mencionados tiene una recomendación de clase A para demorar la aparición de nuevos brotes o de nuevas lesiones en RM. Las autoridades sanitarias han aprobado la indicación de cualquiera de los 3 IFN- β y el AG para el tratamiento del síndrome aislado a las mismas dosis y frecuencia que en la forma EMRR.

En la literatura existe controversia sobre qué enfermos con síndrome aislado tratar. Parece razonable que sean tratados aquellos pacientes que más pueden beneficiarse del tratamiento, esto es, quienes más riesgo tienen de evolución desfavorable (brotes, deterioro neurológico), consideración

que el neurólogo debe estimar basándose en datos clínicos o paraclínicos.

Primera y segunda líneas de tratamiento. Fracaso terapéutico. Escalado

La terapéutica de la EM está evolucionando rápidamente no solo por la incorporación de nuevos medicamentos, sino por los cambios en la interpretación y el conocimiento de la enfermedad. Por ejemplo, la adopción de los criterios de McDonald supone poder diagnosticar con seguridad la enfermedad tras un único episodio desmielinizante cuando en la RM concurren determinadas características. A medida que se profundiza en el conocimiento de la EM, en la acción y respuesta a los fármacos y en la puesta a punto de biomarcadores para distintos aspectos de la enfermedad, cabe anticipar la posibilidad de ajustar el tratamiento según el perfil de cada paciente en un futuro cercano.

Cuando las agencias reguladoras, como la EMA, autorizan la comercialización de un determinado medicamento para una enfermedad lo hacen con unas indicaciones de uso que avalan un balance beneficio/riesgo positivo. Sobre estas indicaciones en una etapa posterior otros organismos sanitarios de cada país efectúan evaluaciones adicionales para financiar o no el medicamento y bajo qué condiciones. En el tratamiento de la EM, los conceptos de medicamentos de primera línea (IFN- β , AG y en formas de inicio agresivo fingolimod y natalizumab) y segunda línea (los 2 últimos y la mitoxantrona) derivan de las evaluaciones de la autoridad reguladora.

Es importante señalar que los medicamentos agrupados bajo el epígrafe de primera o segunda línea de tratamiento no son equivalentes. En el caso de los IFN- β cada uno de los 3 preparados tiene diferencias de composición, vía, absorción o dosis que pueden ser significativas en cuanto a eficacia o tolerabilidad en pacientes concretos. Dentro del grupo considerado de primera línea, el AG no tiene relación farmacológica con los IFN- β . Natalizumab y fingolimod no son alternativas terapéuticas equivalentes, dadas sus diferencias farmacológicas y de mecanismos de acción, y el posible papel que pueden tener la presencia o no de anticuerpos frente al virus JC o comorbilidades como enfermedad cardíaca o enfermedades metabólicas. La mitoxantrona puede suponer una opción solamente en casos muy aislados dada su toxicidad.

En la práctica, la valoración clínica puede establecer indicaciones que no estén recogidas en las fichas técnicas de los fármacos y que pueden derivar de consensos clínicos. La valoración del médico especialista sobre la base de la evidencia disponible es el aspecto básico para decidir qué fármaco utilizar en un paciente determinado.

Los conceptos de primera y segunda línea, ampliamente difundidos en la comunidad internacional implican la idea de fallo o fracaso terapéutico y están en discusión por su excesiva rigidez y porque, como se señaló más arriba, la disponibilidad de biomarcadores puede facilitar una terapia adecuada a las características individuales del paciente

No existe acuerdo sobre qué se considera fallo terapéutico o respuesta subóptima, pero varios estudios han valorado el número de brotes, la progresión de discapacidad y los datos de RM para elaborar criterios de fracaso

terapéutico. Cuando uno de los medicamentos iniciales no consigue el efecto deseado, se plantea el paso a medicamentos agrupados en segunda línea, con mayor eficacia y riesgo asociado. Este proceso supone la idea de escalado terapéutico.

El Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología ha elaborado un consenso sobre el uso de los medicamentos para la EM, pendiente de revisión, que incluye consideraciones específicas de todos estos aspectos²⁰.

Resumen de recomendaciones

EMRR:

- Tratamiento inicial: IFN- β 1-b sc, IFN- β 1-a im, IFN- β 1-a sc y AG.
- Casos de inicio agresivo: fingolimod o natalizumab.
- Ineficacia de tratamiento inicial: fingolimod, natalizumab, mitoxantrona (usada raramente en la actualidad).

EMSP con brotes: IFN- β 1-b sc, IFN- β 1-a sc, mitoxantrona (usada raramente en la actualidad).

EMSP sin brotes: no hay evidencia de tratamiento eficaz.

EMPP: no hay evidencia de tratamiento eficaz.

Síndrome desmielinizante aislado: IFN- β 1-b sc, 1-a im, 1-a sc y AG.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hurwitz BJ. Analysis of current multiple sclerosis registries. *Neurology*. 2011;76(Suppl 1):S7–13.
2. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993;43:655–61.
3. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol*. 1996;39:285–94.
4. Johnson K, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, 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;45:1268–76.
5. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352:1498–504.
6. 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.
7. 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;354:965–7.

8. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:402–15.
9. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387–401.
10. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD003982.
11. 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;352:1491–7.
12. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology.* 2001;56:1496–504.
13. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002;360:2018–25.
14. Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD006643.
15. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon-beta 1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:898–904.
16. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al., Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet.* 2001;357:1576–82.
17. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67:1242–9.
18. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Muiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1503–11.
19. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, 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.
20. García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. *Neurología.* 2010;25:378–90.