



REVISIÓN

Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología



A. García Merino^{a,*}, J.R. Ara Callizo^b, O. Fernández Fernández^c,
L. Landete Pascual^d, E. Moral Torres^e y A. Rodríguez-Antigüedad Zarrantz^f

^a Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^b Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Complejo Hospitalario de Málaga, Málaga, España

^d Hospital Dr. Peset, Valencia, España

^e Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^f Hospital de Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

Recibido el 24 de febrero de 2016; aceptado el 27 de febrero de 2016

Accesible en línea el 6 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Consenso;
Medicamentos para el
curso de la
enfermedad;
Líneas terapéuticas;
Cambios de
medicación;
Algoritmo

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Consensus statement;
Disease-modifying
drugs;
Lines of therapy;

Resumen La incorporación de nuevos medicamentos para modificar el curso de la esclerosis múltiple y la complejidad de su uso plantea la conveniencia de utilizar consensos terapéuticos. El consenso actual ha sido elaborado por el grupo de enfermedades desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología y actualiza consensos previamente publicados.

Se enumeran los medicamentos aprobados para la esclerosis múltiple con sus indicaciones oficiales. Se analizan aspectos relacionados con el tratamiento, como la presencia de actividad, la precocidad, el mantenimiento terapéutico, el seguimiento, el fallo terapéutico, los cambios de medicación y el tratamiento en situaciones especiales.

Se elaboran indicaciones de tratamiento desde el síndrome desmielinizante aislado a las distintas formas de esclerosis múltiple detallando recomendaciones de tratamiento inicial, cambios de medicación, con consideraciones sobre terapia combinada e inducción y aspectos prácticos del uso de medicamentos.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016

Abstract With the advent of new disease-modifying drugs, the treatment of multiple sclerosis is becoming increasingly complex. Using consensus statements is therefore advisable. The present consensus statement, which was drawn up by the Spanish Society of Neurology's study group for demyelinating diseases, updates previous consensus statements on the disease.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgmerino@salud.madrid.org (A. García Merino).

Changes in medication; Algorithm

The present study lists the medications currently approved for multiple sclerosis and their official indications, and analyses such treatment-related aspects as activity, early treatment, maintenance, follow-up, treatment failure, changes in medication, and special therapeutic situations.

This consensus statement includes treatment recommendations for a wide range of demyelinating diseases, from isolated demyelinating syndromes to the different forms of multiple sclerosis, as well as recommendations for initial therapy and changes in drug medication, and additional comments on induction and combined therapy and practical aspects of the use of these drugs.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por la existencia de inflamación, desmielinización, cicatrización glial y daño neuroaxonal, todo lo cual produce grados variables de lesión neurológica persistente. Las personas afectadas suelen ser adultos jóvenes, es 2 a 3 veces más común en mujeres, y produce frecuentemente episodios de disfunción neurológica que duran días o semanas y se conocen como brotes, que suelen remitir parcial o totalmente sobre todo en las etapas iniciales de la enfermedad. Un porcentaje pequeño de pacientes, en torno a un 10%, tiene un comienzo de deterioro neurológico progresivo sin brotes.

La clínica de la enfermedad es muy variable. Cuando los pacientes tienen el primer episodio, denominado síndrome desmielinizante aislado (en inglés clinically isolated syndrome [CIS]) suelen presentar síntomas de afectación medular, troncoencefálica o visual. Los síntomas suelen remitir, aunque la repetición de los brotes tiende a dejar secuelas permanentes.

El curso de la enfermedad es asimismo variable, generalmente con una etapa de varios años caracterizada por brotes esporádicos seguida al cabo de 10-15 años por la disminución de la frecuencia de los brotes y la entrada en una fase de deterioro progresivo llamada fase de progresión secundaria en aproximadamente la mitad de los pacientes.

Se considera que la EM es una enfermedad con 2 aspectos bien definidos: inflamatorio autoinmune que caracteriza los años iniciales y se manifiesta por brotes y en RM por lesiones desmielinizantes que afectan tanto a la sustancia blanca como a la gris, y un aspecto degenerativo relacionado con la producción de daño irreversible en axones y neuronas, que existe desde las primeras etapas pero que cobra relevancia tardíamente como sustrato de la fase progresiva tardía.

La enfermedad tiene un alto impacto personal, social y sanitario por su frecuencia, su tendencia a producir discapacidad en el adulto joven, su repercusión laboral negativa, las necesidades de cuidado y los costes del tratamiento.

Este documento actualiza el consenso elaborado previamente por el grupo de enfermedades desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología en 2010^{1,2}.

Medicamentos aprobados para el tratamiento del curso de la esclerosis múltiple

En los últimos 20 años se han aprobado en la Unión Europea 11 medicamentos para el tratamiento del curso de la enfermedad, a los que se suma en algunos países como España la azatioprina.

Todos los medicamentos han mejorado variables clínicas, disminuyendo la frecuencia de los brotes y en menor medida la discapacidad acumulada, con efectos favorables asimismo sobre las imágenes de RM. El primero de los medicamentos aprobados fue el interferón beta 1 b (Betaferón[®]) hace 20 años, al que siguió el interferón beta 1 a intramuscular (Avonex[®]), el beta 1 a subcutáneo (Rebif[®]) y el acetato de glatirámico (Copaxone[®]). Más adelante se introdujo la mitoxantrona (Novantrone[®]) y años más tarde el primer anticuerpo monoclonal, natalizumab (Tysabri[®]). Fingolimod (Gilenya[®]) fue el primero de los agentes orales y en 2014 se aprobaron los 4 últimos medicamentos: 2 agentes orales más: teriflunomida (Aubagio[®]) y dimetil fumarato (Tecfidera[®]), otro anticuerpo monoclonal, alemtuzumab (Lemtrada[®]) y finalmente el interferón beta 1 a pegilado (Plegridy[®]). Cada uno de estos medicamentos se aprobó sobre la base de los correspondientes ensayos clínicos³⁻¹³.

Todos los medicamentos han demostrado eficacia en las formas recidivantes de EM; varios de ellos han sido eficaces en el síndrome desmielinizante aislado demorando la aparición de un siguiente evento desmielinizante o de nuevas lesiones en la RM; otros han mostrado eficacia en formas secundariamente progresivas asociadas a brotes. Ninguno de los ensayos publicados ha demostrado fehacientemente modificar la progresión primaria o secundaria cuando no estaba acompañada de brotes (véase más adelante).

Resumen de las indicaciones oficiales de tratamiento

Cada uno de los medicamentos aprobados se ha estudiado en ensayos clínicos con poblaciones de formas clínicas determinadas, por esa razón las indicaciones aprobadas quedan configuradas en función de este aspecto.

Síndrome desmielinizante aislado

El primer episodio desmielinizante ha sido objeto de estudios con los 3 interferones beta no pegilados y el acetato de glatirámico. Todos ellos cuentan con aprobación para esta indicación.

Esclerosis múltiple recidivante remitente

Los 4 interferones beta, el acetato de glatirámico, la teriflunomida y el dimetil fumarato cuentan con la autorización como primera línea de tratamiento para iniciar el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante remitente. Los medicamentos de segunda línea natalizumab, fingolimod y alemtuzumab pueden asimismo ser utilizados inicialmente en pacientes con formas graves de inicio.

Las características de los pacientes a tratar han variado a lo largo de los años. Los ensayos se han hecho con pacientes adultos, con capacidad para caminar sin ayuda y con una enfermedad activa, concepto que ha variado a lo largo de los años, como se expone más adelante.

Esclerosis múltiple secundariamente progresiva con brotes

Los únicos medicamentos que han demostrado utilidad para esta variante de EM en ensayos específicos han sido interferón beta 1 b y beta 1 a subcutáneo^{14,15}. La mitoxantrona, aprobada para la EM secundariamente progresiva con actividad inflamatoria, ha caído en desuso por su toxicidad¹⁶.

Esclerosis múltiple secundariamente progresiva y primariamente progresiva

No se dispone de terapia al no haber producido resultados clínicamente significativos los estudios realizados¹⁷⁻¹⁹. La comunicación de resultados positivos sobre evolución de discapacidad en un ensayo clínico con ocrelizumab en EM primariamente progresiva puede abrir la puerta al tratamiento en esta forma de enfermedad, pero en la actualidad es prematuro extraer conclusiones. Este mismo fármaco también ha mostrado alta eficacia en formas recidivantes remitentes según comunicación preliminar²⁰.

Principios del tratamiento

Actividad. La meta de todo tratamiento es el control de la actividad inflamatoria para evitar la aparición de los brotes y la discapacidad acumulada. La presencia de actividad es uno de los requisitos de la terapia actual. No hay una definición universal de lo que se entiende por enfermedad activa y los criterios utilizados en los ensayos clínicos fundamentales han variado considerablemente desde la exigencia inicial de presentar dos brotes en los 2 años precedentes (interferón beta 1 b²¹) un brote en el último año (teriflunomida²²) o la presencia de lesiones activas en RM en el último año (dimetil fumarato²³). Podría aceptarse como enfermedad activa la existencia de brotes o nuevas lesiones en una RM en el último año, de

acuerdo con la nueva clasificación de la enfermedad²⁴. El ideal del tratamiento de la EM sería la consecución del control clínico completo (ausencia de brotes y de progresión) y de neuroimagen (estabilización de las lesiones en RM), la denominada NEDA (no evidence of disease activity)²⁵.

Precocidad. La finalidad del inicio temprano es evitar la producción de lesiones irreversibles del SNC e intentar prevenir la progresión de la discapacidad. Numerosos ensayos clínicos han puesto de manifiesto la superioridad del inicio temprano de un tratamiento a su inicio demorado; esta evidencia es una de las bases para la indicación de tratamiento en pacientes con EM activa lo antes posible; además, existe evidencia de una mejor respuesta y evolución cuanto antes se inicia el tratamiento.

Mantenimiento terapéutico. Con respecto a la duración, varios estudios muestran el retorno de la actividad inflamatoria tras la suspensión de la medicación, lo que avala el mantenimiento crónico de la misma²⁶. La adherencia es otro de los aspectos importantes para lograr un máximo beneficio terapéutico, ya que está relacionada con el éxito terapéutico²⁷.

Seguimiento. La valoración de la eficacia y la seguridad de un tratamiento requiere un seguimiento basado en datos clínicos y de neuroimagen. Se recomienda la realización de un control de RM entre 6 meses y un año después del inicio del tratamiento, según el tipo de fármaco. La realización de RM posteriores se basará en características individuales del paciente; un documento reciente de consenso recomienda la realización de RM anualmente²⁴. Por otra parte, es también recomendable la realización de al menos 2 visitas anuales en el seguimiento crónico de pacientes en tratamiento.

Fallo terapéutico

El concepto de fallo terapéutico es fundamental a la hora de decidir el mantenimiento o el cambio de un medicamento cuando los efectos esperables no se han alcanzado. A pesar de que es un concepto que aparece en la indicación de la ficha técnica de algunos medicamentos, no existe un criterio consensuado para su definición. Será por tanto una decisión médica que debe incluir siempre la valoración de la actividad clínica o de neuroimagen. Hay estudios realizados sobre la base de datos clínicos de recaídas y progresión, y datos de RM^{28,29}.

Cambio de medicación. El cambio de medicación es necesario cuando un medicamento no obtiene la respuesta esperada tras un periodo suficiente. Hay varios conceptos implicados en el cambio. Puede ocurrir entre medicamentos incluidos en el mismo grupo pero con mecanismos de acción diferentes. Cuando se recurre al uso de medicamentos situados en otro nivel se habla de escalado terapéutico, al usar secuencialmente medicamentos de mayor actividad antiinflamatoria, pero con efectos secundarios más importantes. El concepto de inducción es diferente: se refiere al uso de una medicación de alta potencia durante un tiempo limitado para sustituirla posteriormente por una medicación de menores efectos secundarios como mantenimiento a largo plazo³⁰.

Situaciones especiales

Formas agresivas de comienzo. Son aquellas en las que se asiste a un deterioro rápido de la función neurológica con evidencia de actividad inflamatoria descontrolada en forma de brotes con acúmulo lesional en RM.

Población pediátrica. Un porcentaje significativo de pacientes comienzan con EM en edad infantil. La experiencia con el uso de medicamentos es más limitada que en los adultos.

Embarazo. Ninguno de los medicamentos aprobados para la EM está autorizado para el uso durante el embarazo

El denominado síndrome radiológico aislado (en inglés radiologically isolated syndrome, [RIS]) podría considerarse como una fase preclínica de la EM. No hay estudios ni evidencias suficientes como para establecer recomendaciones de tratamiento.

Propuesta de esquema terapéutico

Síndrome desmielinizante aislado

Los interferones beta 1 b, 1 a intramuscular y 1 a subcutáneo, y el acetato de glatirámico han demostrado superioridad frente a placebo en retrasar el siguiente episodio desmielinizante, esto es, la conversión a EM clínicamente definida y la aparición de nuevas lesiones desmielinizantes (EM definida según McDonald).

El primer estudio se llevó a cabo con interferón beta 1 a IM, al que siguió interferón beta 1 b, 1 a sc y finalmente acetato de glatirámico, ensayos clínicos que permitieron la aprobación de uso de dichos medicamentos para esta indicación. La teriflunomida ha demostrado su eficacia en estos pacientes si bien no cuenta con aprobación específica en el momento actual³¹⁻³⁵.

La reclasificación de los criterios diagnósticos de EM³⁶ ha dejado anticuados los criterios que se utilizaron en alguno de los estudios mencionados, ya que el primer episodio desmielinizante puede ser clasificado como EM si concurren determinadas características en la RM que permiten establecer las evidencias de diseminación en tiempo y espacio sobre las que se basa el diagnóstico de EM. Si el primer episodio desmielinizante puede diagnosticarse como EM, su tratamiento será el de la forma RR de enfermedad que se expone más abajo.

No existe un criterio uniformemente aceptado sobre qué pacientes con un primer brote es recomendable tratar. Los ensayos clínicos realizados indican la mejora evolutiva en cuanto a brotes y progresión en RM, pero dado que el riesgo de recaer está condicionado entre otros factores por los hallazgos de la RM³⁷ parece razonable iniciar precozmente el tratamiento en pacientes con mayor riesgo previsible de recaer considerando aspectos clínicos (tipo de afectación) paraclínicos (bandas oligoclonales de inmunoglobulinas, número de lesiones en RM) y presencia de otros factores pronósticos³⁸.

En algunos pacientes puede ser útil optar por un seguimiento a corto plazo con el apoyo de la RM para detectar precozmente la presencia de nueva actividad subclínica que guíe la instauración de tratamiento.

Esclerosis múltiple recidivante remitente

Terapia inicial

Los pacientes de nuevo diagnóstico o con reactivación de la enfermedad, entendiéndose como tal la presencia de un brote o actividad en RM en el último año²⁴, son candidatos a cualquiera de los medicamentos incluidos en el grupo de primera línea, sobre cada uno de los cuales hay evidencia de clase A. Todos estos medicamentos son opciones válidas, pero la elección de uno u otro ha de basarse además en datos clínicos, efectos secundarios y características personales, entre ellas edad, sexo, expectativas de embarazo, enfermedades y tratamientos concomitantes y preferencias del propio paciente. Como se señaló más arriba, en enfermos en quienes concurren datos de agresividad clínica la terapia inicial puede establecerse con fingolimod, natalizumab o alemtuzumab, siguiendo las indicaciones de la EMA pese al hecho de que ninguno de estos fármacos se ha estudiado en ensayos clínicos diseñados específicamente para pacientes de estas características.

Cambios de tratamiento

Cambio de tratamiento por *efectos adversos*: pacientes que inician una medicación que causa efectos adversos significativos clínicos o analíticos son candidatos a su sustitución por otro fármaco de distinto grupo farmacológico. En general, no se aconseja la sustitución de un fármaco inyectable por un medicamento oral en pacientes sin evidencia de actividad clínica ni radiológica y con buena tolerabilidad.

Cambio de tratamiento por *ineficacia*: la presencia de brotes o nueva actividad en RM (nuevas lesiones en T2 o incremento de su volumen, o aparición de lesiones captadoras de gadolinio) en pacientes sin acúmulo de discapacidad una opción posible es utilizar otro medicamento de distinto mecanismo de acción, sea oral o inyectable. Hay experiencia limitada sobre el cambio de medicamentos dentro de la primera línea pero es una opción³⁹.

La valoración de ineffectividad requiere un tiempo suficiente de tratamiento como para conseguir su efecto clínico; este tiempo depende del tipo de fármaco: en general, suele considerarse un plazo entre 6 y 12 meses. Es importante señalar la importancia de no demorar el cambio de medicamento cuando hay evidencia de ineffectividad para minimizar el posible daño al SNC por la actividad incontrolada de la enfermedad.

Cuando la respuesta subóptima va acompañada de brotes con repercusión en EDSS es recomendable la utilización de medicamentos de segunda línea, natalizumab, fingolimod o alemtuzumab. La elección de un fármaco concreto depende de varios factores, desde la gravedad clínica, la rapidez esperable del efecto, la presencia de anticuerpos contra el virus JC o la existencia de comorbilidades determinadas que desaconsejen utilizar uno de los fármacos. Es habitual iniciar fingolimod en pacientes con anticuerpos contra el virus JC y sin comorbilidades que puedan incrementar el riesgo de este fármaco y natalizumab cuando no son portadores de esos anticuerpos. No se dispone de estudios comparativos directos sobre los que basar recomendaciones de tratamiento.

El uso de natalizumab requiere la repetición cada 6 meses de la serología contra el virus JC en pacientes negativos, así como una RM anual en todos. Natalizumab puede ser una opción en algunos pacientes con anticuerpos contra el virus

JC pero se recomienda mantener el tratamiento un tiempo limitado, entre uno y 2 años para reducir el riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)^{40,41}. En pacientes con anticuerpos anti-JC en quienes hay razones clínicas para mantener natalizumab más allá de 24 meses, la determinación periódica de los índices de anticuerpos y el aumento de la frecuencia de RM entre 3 y 6 meses puede servir para estratificar y minimizar el riesgo de LMP (para más información véase⁴²).

Si se considera la suspensión de natalizumab por la concurrencia de factores de riesgo de LMP, la opción sobre la que hay más experiencia es la sustitución por fingolimod; la experiencia de reactivación clínica de la enfermedad con tiempos de lavado superiores a 3 meses entre uno y otro fármacos hace recomendable iniciar fingolimod entre 8 y 12 semanas tras la suspensión de natalizumab^{43,44}. No hay experiencia con dimetil fumarato o teriflunomida como sustitutos de fingolimod, cuando este no pueda ser empleado tras la suspensión de natalizumab, pero podrían ser opciones razonables.

Alemtuzumab ha sido incorporado recientemente y es una opción como primer tratamiento en pacientes seleccionados con alta actividad inflamatoria cuando no se consideran adecuados natalizumab o fingolimod. Es asimismo un fármaco alternativo de segunda línea, pero además es una opción a considerar en los fallos de fingolimod o natalizumab. No existen estudios comparativos directos sobre la eficacia relativa de cada uno de estos 3 fármacos. Alemtuzumab es un fármaco de alta potencia que induce remisiones muy duraderas; su uso se asocia con generación de fenómenos autoinmunes secundarios potencialmente serios para cuya prevención se requiere un programa de vigilancia mensual con controles analíticos durante 4 años después de la última dosis⁴⁵.

Fracaso de medicamentos de segunda línea

Antes de la introducción de alemtuzumab, el fallo de fingolimod o natalizumab hacía posible considerar otros medicamentos sin aprobación oficial, como algunos monoclonales sobre los que hay experiencia de fase II y están disponibles, como el rituximab. En pacientes con formas agresivas sin control fármacos como la mitoxantrona, inmunosupresores clásicos como la ciclofosfamida o el autotrasplante de progenitores hematopoyéticos son alternativas a considerar. La previsible disponibilidad de otros fármacos como ocrelizumab, daclizumab u ofatumumab puede hacer cambiar estas recomendaciones.

Otras consideraciones

Terapia combinada

Existe base racional y experiencia con la combinación de fármacos de distinto mecanismo de acción en algunas enfermedades. En la EM, aunque hay experiencia controlada en varios ensayos clínicos, no hay suficiente evidencia como para recomendar ninguna combinación de medicamentos en el momento actual.

Inducción

La base teórica es sólida³⁰ y se han llevado a cabo tratamientos de este tipo como el autotrasplante de progenitores hematopoyéticos. En el momento actual, pese a disponer de un fármaco como alemtuzumab, que reúne criterios como para ser considerado claramente inductor⁴⁶, no hay experiencia suficiente sobre esta estrategia terapéutica como para establecer recomendaciones.

Conceptos importantes

Líneas terapéuticas. Este concepto se ha acuñado para referirse a las opciones de tratamiento de una enfermedad, iniciales o posteriores, y está fuertemente arraigado en especialidades como la Oncología. En la EM, la existencia de líneas terapéuticas no implica que los medicamentos considerados de primera línea (interferones beta, acetato de glatirámico, teriflunomida o dimetil fumarato) no puedan ser sustituidos por los de segunda (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab) cuando existe indicación clínica para ello.

Equivalencias terapéuticas o alternativas terapéuticas equivalentes. Cada uno de los fármacos posee características farmacológicas particulares. Los fármacos incluidos en la primera o la segunda línea de tratamiento no son equivalentes entre sí y no pueden sustituir unos a otros, salvo en el caso de que exista indicación clínica de cambio de medicación.

Para garantizar la calidad y la equidad en el tratamiento, tanto los enfermos de EM como los neurólogos que los tratan deben tener acceso a todos los fármacos que se han aprobado por la EMA para el tratamiento de la enfermedad.

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 y de circunstancias particulares de cada paciente es el aspecto básico para decidir qué fármaco utilizar en un paciente determinado.

Algoritmo terapéutico

Síndrome desmielinizante aislado

Interferón beta 1 b, interferón beta 1 a im, interferón beta 1 a sc, acetato de glatirámico.

Esclerosis múltiple recidivante remitente

Terapia inicial o primera línea terapéutica: interferón beta 1 b, interferón beta 1 a im, interferón beta 1 a sc, acetato de glatirámico, teriflunomida, dimetil fumarato, interferón beta 1 a pegilado.

Formas agresivas de inicio: natalizumab, fingolimod, alemtuzumab.

Respuesta inadecuada a primera línea. Cambio entre medicamentos de primera línea o paso a segunda línea en función de las características de cada paciente.

Respuesta inadecuada a segunda línea. Considerar otros fármacos de segunda línea.

Fracaso de los anteriores: opciones no aprobadas: rituximab, ciclofosfamida, autotrasplante.

Suspensión de natalizumab: terapia alternativa entre 8 y 12 semanas de la suspensión

Progresión secundaria con brotes

Interferón beta 1 b, interferón beta 1 a sc, mitoxantrona (raramente utilizada por toxicidad).

Financiación

La elaboración de este documento ha contado con el único apoyo del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología y no ha dispuesto de otra financiación pública o privada.

Conflicto de intereses

La Dra. Ester Moral ha recibido honorarios como ponente, participado en consultorías y recibido asistencia a cursos y congresos por parte de Merck Serono, Biogen Idec, Novartis, Almirall, Bayer, Genzyme y Roche.

Agradecimientos

Han colaborado en la redacción de este documento:

Arroyo González, Rafael, Hospital Quirón, Madrid.

Blasco Quílez, Rosario, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

Bonaventura Ibars, Inmaculada, Hospital Mutua Terrassa, Terrassa, Barcelona.

Carmona Codina, Olga, Hospital Josep Trueta Gerona.

Coret Ferrer, Francisco, Hospital Clínico Valencia.

De Andrés Frutos, Clara, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

Durán Ferreras, Eduardo, Hospital Virgen Macarena, Sevilla.

Ginestal López, Ricardo, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Hervás García, Miguel, Complejo Universitario Insular, Hospital Santa Catalina, Gran Canaria.

Íñiguez Martínez, Cristina, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza.

Meca Lallana, José, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Miralles Martínez, Ambrosio, Hospital Infanta Sofía, S. Sebastián de los Reyes, Madrid.

Gómez Moreno, Isabel, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca.

Gómez Moreno, Mayra, Hospital Infanta Leonor, Madrid.

González Mingot, Cristina, Hospital Lozano Blesa, Zaragoza.

Olascoaga Urtaza, Javier, Hospital Donostia, San Sebastián.

Prieto González, José María, Hospital Clínico de Santiago.

Sáiz Hinarejos, Albert, Hospital Clínic, Barcelona.

Bibliografía

- 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 la esclerosis múltiple. Escalado terapéutico. *Neurología*. 2010;25:378–90.
- García-Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Oreja-Guevara C, Rodríguez-Antigüedad A, et al. Documento del grupo de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. *Neurología*. 2013;28:375–8.
- 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.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al., The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39:285–94.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al., The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995;45:1268–76.
- PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352:1498–504.
- 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.
- 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.
- 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.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1293–303.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367:1087–97.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1829–39.
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Peltier J, et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014;13:657–65.
- Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- β -1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*. 2001;56:1496–504.
- La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, di Pietrantonj C, Ebers G, Fredrikson S, et al. Interferon β for secondary progressive multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:420–6.

16. Cocco E, Marrosu MG. The current role of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2014;14:607–16.
17. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive MS: An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003;60:44–51.
18. Wolinsky JS, Naravana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007;61:14–24.
19. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66:460–71.
20. Sastre-Garriga J, Wiendl H. Highlights from the 31stECTRIMS congress-Barcelona 2015. *Mult Scler*. 2016;22:7–10.
21. Betaferón ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf. 31 enero 2006
22. Aubagio, ficha técnica. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document.../WC500148682.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500148682.pdf). 26 agosto 2013.
23. Tecfidera, ficha técnica. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document.../WC500162069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500162069.pdf). 30 enero 2014.
24. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278–86.
25. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4:329–33.
26. Siger M, Durko A, Nicpan A, Konarska M, Grudziecka M, Selmaj K. Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity. *J Neurol Sci*. 2011;303(1-2):50–2.
27. Al-Sabbagh A, Bennet R, Kozma C, Dickson M, Meletiche D. Medication gaps in disease-modifying therapy for multiple sclerosis are associated with an increased risk of relapse: Findings from a national managed care database. *J Neurol*. 2008;255(Suppl 2):S79.
28. Río J, Nos C, Tintoré M, Téllez N, Galán I, Pelayo R, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2006;59:344–52.
29. Sormani MP, Río J, Tintoré M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19:605–12.
30. Rieckmann P. Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009;277(Suppl 1):S42–5.
31. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: A randomised study. *Lancet*. 2001;357:1576–82.
32. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al., CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:898–904.
33. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al., BENEFIT Study Group. Effect of early vs 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;370:89–97.
34. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Muioli L, Bajenaru O, Carra A. 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.
35. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, 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;13:977–86.
36. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Chen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292–302.
37. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002;346:158–64.
38. Tintoré M, Rovira A, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(Pt 7):1863–74.
39. Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, High A, Waubant E. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15:50–8.
40. Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: Updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10:745–58.
41. Fernández O, García-Merino A, Arroyo R, Álvarez-Cermeño JC, Arbizu T, Izquierdo G, et al. Consenso español sobre la utilización de natalizumab (Tysabri®)-2013. *Neurología*. 2013;28:375–8.
42. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazibrada G, Molyneux P, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:117–25.
43. Cohen M, Maillart E, Tourbah A, de Sèze J, Vukusic S, Brassat D. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: A French prospective study. *JAMA Neurol*. 2014;71:436–41.
44. Kappos L, Radue EW, Comi G, Montalban X, Butzkueven H, Wiendl H, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology*. 2015;85:29–39.
45. Informe de posicionamiento terapéutico de alemtuzumab (Lemtrada®). [consultado 9 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alemtuzumab-lemtrada.pdf>
46. Coyle PK. Current evaluation of alemtuzumab in multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14:127–35.