



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Análisis clínico-radiológico de una serie de pacientes
con Esclerosis Múltiple tras el cambio de tratamiento
de natalizumab a fingolimod**

Clinical-radiological analysis in a cohort of patients with
Multiple Sclerosis after switching from natalizumab to
fingolimod

Autor: Paula Santamaría Montero

Director: Prof. Javier Riancho Zarrabeitia

Codirectora: Prof. Ana Santurtún Zarrabeitia

Santander, Junio 2020

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

- 1.1 Epidemiología y etiología: factores ambientales y genéticos.
- 1.2 Patogenia, anatomía patológica y fisiopatología.
- 1.3 Formas clínicas, historia natural y pronóstico
- 1.4 Manifestaciones clínicas.
- 1.5 Estudios complementarios (Análisis LCR, Neuroimagen, Potenciales evocados)
- 1.6 Diagnóstico clínico. Criterios diagnósticos
- 1.7 Tratamiento:
 - 1.7.1 Tratamiento de los brotes y tratamientos sintomáticos.
 - 1.7.2 Tratamientos modificadores de enfermedad
 - 1.7.2.1 Tratamientos de primera línea
 - 1.7.2.2 Tratamientos de segunda línea
 - 1.7.2.3 LMP y Natalizumab
 - 1.7.2.4 Pauta extendida de LMP
 - 1.7.2.5 Desescalado de Natalizumab a Fingolimod

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- 2.1. Hipótesis
- 2.2. Objetivos

3. METODOLOGÍA

- 3.1. Entorno
 - 3.1.1. Áreas de salud
 - 3.1.2. Hospital Sierrallana
 - 3.1.3. Esclerosis Múltiple en Cantabria.
- 3.2. Tipo de estudio
- 3.3. Aspectos éticos, confidencialidad y procesamiento de los datos.
- 3.4. Pacientes incluidos
- 3.5. Cuestionario de recogida de datos
 - 3.5.1. Variables
 - 3.5.2. Estructuración
- 3.6. Análisis estadístico de los datos.

4. RESULTADOS

- 4.1. Caracterización de la cohorte de pacientes estudiada.
 - 4.1.1. Características generales.
 - 4.1.2. Tratamientos previos.
 - 4.1.3. Tratamiento con natalizumab.
- 4.2. Tasa anualizada de brotes y EDSS en los pacientes tratados con natalizumab en pauta estándar y en pauta extendida.
- 4.3. Cambio de tratamiento de natalizumab en pauta extendida a tratamiento con fingolimod.
 - 4.3.1. Motivo del cambio.
 - 4.3.2. Periodo de lavado y transición a tratamiento con fingolimod.
 - 4.3.3. Control de la enfermedad tras el cambio de tratamiento a fingolimod.
 - 4.3.3.1. Evolución del tratamiento a los 6 meses.

4.3.3.2. Evolución del tratamiento a partir de los 6 meses.

4.3.4. Efectos secundarios.

4.3.4.1. Linfopenia.

4.3.4.2. Alteración de las pruebas de función hepática.

5. DISCUSIÓN

6. CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad del desescalado desde natalizumab en pauta extendida a fingolimod en una cohorte de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EM-RR) que presenta alto riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Metodología: Se lleva a cabo un estudio observacional retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas de pacientes con EM-RR atendidos en el Hospital Sierrallana que, tras un periodo en tratamiento con natalizumab en pauta extendida, cambian de tratamiento a fingolimod.

Resultados: En este estudio participaron 10 pacientes, mujeres, con una edad media de 51 años y una duración media de enfermedad de 14 años. En el periodo en seguimiento, de entre 6 y 12 meses de duración, se mantuvo un óptimo control de la enfermedad en todos los casos, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre el natalizumab en pauta extendida y el fingolimod en cuanto a la tasa anualizada de brotes, reactivación radiológica o progresión de la discapacidad (evaluada por la escala EDSS). Durante el periodo en tratamiento con fingolimod no se evidenció ningún caso de LMP u otra reacción adversa grave que obligase a la suspensión de este. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la linfopenia leve-moderada y las alteraciones en las pruebas de función hepática.

Conclusiones: El fingolimod es una alternativa segura de desescalado en pacientes con EM-RR en tratamiento con natalizumab en pauta extendida y alto riesgo de LMP. Estos resultados deben ser validados en estudios prospectivos de mayor tamaño muestral y tiempo de seguimiento antes de ser considerados concluyentes.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, natalizumab, pauta extendida, fingolimod, eficacia.

ABSTRACT

Objective: to assess the effectiveness of fingolimod in a cohort of patients with multiple sclerosis (MS) at high risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) who had been previously treated with natalizumab in extended interval dosing (EID).

Patients and methods. We performed a retrospective observational study in a cohort of MS patients at Hospital Sierrallana previously treated with natalizumab in EID who were switched to fingolimod because of high risk of PML. For assessing effectiveness annualised relapse rate (ARR) radiological activity as well as disability progression were evaluated.

Results: 10 female patients (mean age 51 years; mean duration of disease 14 years) were included in the study. During a follow-up period of 6-12 months, an optimal control of the disease was preserved in all cases. Regarding ARR, radiological activity neither disability progression no significant differences between fingolimod and natalizumab in EID were found. During the period of treatment with fingolimod, there was no evidence of PML or any other serious adverse reaction. Mild/moderate lymphopenia and

abnormal liver function tests were the most frequent adverse reactions in patients receiving fingolimod.

Conclusions: Switching to fingolimod in MS patients at high PML risk treated with natalizumab in EID is safe and does not result in a loss of effectiveness. These encouraging results must be validated in prospective studies with a larger sample size and a longer follow-up periods.

Keywords: Multiple sclerosis, natalizumab, extended interval dosing, fingolimod, effectiveness.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante inflamatoria inmunomediada más frecuente del sistema nervioso central, constituyendo tras los traumatismos la principal causa neurológica de discapacidad permanente en adultos jóvenes ¹.

Esta enfermedad afecta de forma predominante a mujeres, estando esta diferencia entre sexos aumentando de forma progresiva (1.4:1 en 1955, 2.3:1 en 2000) a expensas de un aumento de la incidencia en las mismas, y suele debutar a una edad media de 23.5 años en mujeres y 30 años en hombres. ²

Determinados factores tanto genéticos como ambientales se han asociado a esta patología. Entre los primeros, los polimorfismos de HLA DRB1 son los que se han asociado de una manera más consistente con la susceptibilidad a padecer EM. Por su parte, los factores ambientales parece que tienen un papel de gran relevancia en la patogenia de la enfermedad, habiéndose asociado con un mayor riesgo de EM infecciones virales, la latitud geográfica y el lugar de nacimiento, la exposición solar y niveles séricos de vitamina D, el tabaco y la obesidad infantil y adolescente^{3,4}.

1.2 PATOGENIA, ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA

Se trata de una entidad caracterizada por la presencia de daño tisular generado por mecanismos de inflamación, desmielinización y degeneración axonal, que dan lugar a un cuadro muy heterogéneo a nivel tanto clínico como patológico. Pese a que actualmente la etiología del cuadro es desconocida, la teoría más aceptada incluye la fagocitosis de un oligodendrocito y de su membrana mielínica, con liberación de autoantígenos y paso a través de la barrera hematoencefálica de linfocitos T autorreactivos, con posterior activación microglial y neurodegeneración crónica.

A nivel neuropatológico destaca la presencia de placas focales de desmielinización cuyo aspecto macroscópico e histológico cambia con el tiempo, de modo que en fase aguda las placas se acompañan de un infiltrado linfomonocitario perivenular con desmielinización activa y preservación relativa de los axones, mientras que en las placas crónicas predomina la gliosis y la degeneración axonal. Estas lesiones se localizan fundamentalmente en la sustancia blanca periventricular y yuxtacortical, el nervio óptico, el tronco cerebral, la médula espinal, el cuerpo calloso y la sustancia gris cortical⁵.

La EM cursa con tres manifestaciones principales: síntomas agudos o brotes debidos a los fenómenos inflamatorios iniciales y la desmielinización, síntomas paroxísticos ocasionados por descargas en los axones desmielinizados (transmisión efáptica por estímulos mecánicos, hiperventilación o hipocalcemia) y discapacidad crónica progresiva dependiente de la degeneración axonal⁵.

1.3 FORMAS CLÍNICAS, HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

Podemos distinguir una serie de fenotipos o subtipos clínicos en función del patrón de actividad (recaídas clínicas o evidencias radiológicas) y de la progresión de la enfermedad (discapacidad neurológica). Un 85% de los pacientes debutan con una forma remitente-recurrente caracterizada por brotes de los que se recuperan de forma total o parcial intercalados con periodos de estabilidad en los que la progresión es mínima o inexistente. En torno a los 20 años del inicio de la enfermedad, una proporción de estos pacientes adopta una forma secundaria progresiva, caracterizada por la evolución continua de los síntomas durante al menos 6 meses y el aumento gradual de la discapacidad neurológica, pudiendo acompañarse en ocasiones de brotes sobreañadidos de los que habitualmente se recuperan de forma incompleta. Por otro lado, un 10-15% de los afectados por esta enfermedad debutan con una forma primaria progresiva, sufriendo desde el inicio un deterioro lento y continuo que hasta en un 5% de los casos puede acompañarse de brotes (forma progresiva recidivante)^{6,7}.

Dentro del espectro de la EM, un concepto importante es el de síndrome clínicamente aislado (SCA). Este término hace referencia a un primer brote con clínica sugestiva de enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central en ausencia de fiebre o infección en un paciente sin historia conocida de EM. La probabilidad de progresión a EM en estos casos está determinada fundamentalmente por los hallazgos radiológicos, siendo del 20% si la resonancia magnética (RMN) es normal y del 60% si se encuentran placas de desmielinización⁸. Otros factores asociados a un mayor riesgo de progresión a EM son el tipo de evento clínico (neuritis óptica y mielitis transversa aguda) y la presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo^{9,10,11}. En otras ocasiones encontramos un síndrome radiológicamente aislado (SRA), caracterizado por hallazgos incidentales compatibles con EM en una resonancia magnética realizada en un paciente asintomático sin historia, signos o síntomas de enfermedad desmielinizante. Se han identificado distintos factores que pueden predecir la conversión de SRA a EM, entre los que se incluyen el sexo masculino, una edad inferior a 37 años y la existencia de lesiones a nivel medular¹².

En lo referente a la EM clínicamente definida, tanto la evolución como el pronóstico de la enfermedad son altamente variables entre individuos⁵. Un 50% de los pacientes presentan solo 4 brotes en 10 años de enfermedad, siendo estos más frecuentes el primer año tras el diagnóstico y reduciéndose de forma paulatina en años posteriores. Los factores que más se han asociado con la discapacidad son una edad de presentación tardía, curso progresivo desde el inicio, breve intervalo de tiempo entre el primer y el segundo brote, brotes frecuentes con recuperaciones incompletas, afectación del cerebelo, tronco del encéfalo y vía piramidal y la aparición de atrofia cerebral y medular^{7,13,14}. La extensión de las lesiones radiológicas no se correlaciona con el grado de discapacidad debido a la coexistencia de áreas clínicamente silentes con áreas cuya afectación se manifiesta de forma florida o áreas responsables de habilidades específicas, lo que puede ocasionar la desestimación de lesiones de pequeño tamaño clínicamente relevantes o la sobreestimación de lesiones extensas sin correlación funcional¹⁵.

Para valorar la discapacidad se emplean índices como la EDSS (*expanded disability status scale*), que evalúa la situación funcional de los pacientes de acuerdo a su función piramidal (existencia de paresias o plejias), función cerebelosa (presencia de ataxia), funcionamiento del tronco cerebral (nistagmus, disartria, disfagia), afectación mental (alteración del estado de ánimo o de las funciones cognitivas), alteraciones sensitivas (pérdida de sensibilidad tactoalgérica o artrocinética), visuales (escotomas, pérdida de agudeza visual) y del funcionamiento vesical e intestinal. Esta escala se extiende de 0 (exploración normal) a 10 (muerte por EM) con intervalos ascendentes de 0,5 y hace hincapié en la capacidad para deambular, afectada a partir del EDSS 4. Siguiendo esta escala se encuentra una distribución bimodal de la discapacidad con dos grandes picos situados en el EDSS 1 (clínica neurológica mínima, ausencia de discapacidad) y en el EDSS 6 (necesidad de asistencia unilateral en la deambulación). La mayor parte de los pacientes sufren un empeoramiento lentamente progresivo, requiriendo una media de 27,9 años para alcanzar el EDSS 6 desde el inicio de la enfermedad^{7,16}.

En la actualidad no se ha establecido claramente ningún factor pronóstico, considerándose el desarrollo de una forma progresiva el elemento adverso más determinante en la evolución de la enfermedad. En este aspecto resulta fundamental la edad, pues la evolución a una forma secundariamente progresiva se produce habitualmente a una edad media de 40 años independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad¹⁷.

En lo referente a la mortalidad, la EM induce una reducción en la esperanza de vida de 7-14 años, siendo esto consecuencia tanto de complicaciones directas de la enfermedad, que suponen más del 50% de las muertes, como de la mayor tasa de muerte por enfermedades respiratorias y cardiovasculares, infecciones y suicidio que presentan estos pacientes respecto a la población general¹⁸.

1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad reflejan tanto retrasos y bloqueos de la conducción como daño axonal y se pueden corresponder con la presencia de una única lesión (monofocal) o múltiples lesiones (multifocal)¹⁹.

La mayor parte de los pacientes debutan con una EM RR, siendo el paciente típico un adulto joven que presenta episodios de clínica deficitaria del sistema nervioso central que se instaura en minutos-horas y progresa durante días hasta que se resuelve de forma parcial o total en las siguientes semanas o meses²⁰. La forma de presentación más frecuente incluye mielitis parcial con clínica sensitiva (30%), neuritis óptica unilateral con pérdida dolorosa de la agudeza visual monocular (22%), síndrome motor hemisférico focal con pérdida de fuerza o claudicación funcional aguda o subaguda (20%) y síndrome focal de cerebelo o de tronco cerebral que se manifiesta como diplopia (12%) o vértigo (5%). Además de la clínica deficitaria, son característicos de la enfermedad los síntomas paroxísticos, entre los que destacan la disartria y ataxia episódica, el fenómeno de L'Hermitte, el fenómeno de Uhthoff y la hipersensibilidad al calor. Adicionalmente, los pacientes con EM presentan una constelación de síntomas

“no focales” que, sin embargo, en muchas ocasiones conllevan un importante deterioro de la calidad de vida, entre los que se encuentran la astenia o la sintomatología depresiva.

Un 10% de los casos en adultos debutan como una EM primaria-progresiva, diferenciándose a nivel epidemiológico de la forma remitente-recurrente en la edad de afectación (edad media de 40 años) y en la pérdida del predominio femenino²¹. Esta forma de enfermedad se presenta habitualmente como un síndrome medular progresivo con paraparesia espástica asimétrica y sin nivel sensitivo y de forma menos frecuente en forma de ataxia cerebral, afectación troncoencefálica o déficits cognitivos o visuales²⁰. Al producirse el acúmulo de discapacidad desde el inicio del cuadro, este subtipo de EM condiciona un peor pronóstico.

La evolución de la enfermedad y la afectación de otras localizaciones del sistema nervioso central suponen la aparición de nuevas manifestaciones, entre las que se encuentran la disfunción esfinteriana urinaria, intestinal y sexual, y finalmente la disfunción cognitiva (34-65%)²².

1.5 ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

La prueba de elección para apoyar el diagnóstico clínico de EM es la resonancia magnética, donde pueden verse las lesiones típicas de morfología oval localizadas a nivel periventricular y yuxtacortical, en el cuerpo calloso, en la región infratentorial y en la médula espinal.

Las placas agudas aparecen como lesiones mal delimitadas, hiperintensas en T2 y que captan gadolinio, característica que desaparece habitualmente a las 3-4 semanas. A medida que estas lesiones se resuelven y se reducen el edema y la inflamación, disminuye su tamaño y se afilan sus bordes, llegando en enfermedades avanzadas a mostrarse hipointensas en T1 (“*black holes*”; en español “agujeros negros”) lo que corresponde con áreas de destrucción tisular y axonal y gliosis. Numerosos estudios han correlacionado la presencia de estos agujeros negros con la progresión de la discapacidad⁵.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) supone otro de los pilares diagnósticos esenciales en la EM. En los pacientes afectados por esta enfermedad, el LCR habitualmente muestra un recuento celular y una proteinorraquia normales o mínimamente elevados, con una glucorraquia normal. En este aspecto destacan por su rendimiento diagnóstico parámetros como la síntesis intratecal de IgG y la presencia de bandas oligoclonales (BOC), presentes en más del 90% de los pacientes con EM²³, y por su valor pronóstico la presencia de IgM, hallazgo que predice un mayor número de brotes y una degeneración axonal precoz, con mayor progresión a formas secundariamente progresivas y peor evolución funcional⁵.

La tomografía de coherencia óptica (TCO) cuantifica las alteraciones estructurales que padece la retina como consecuencia de la neurodegeneración a través de la medición del grosor de la capa de fibras nerviosas. Esta capa se encuentra significativamente

adelgazada en pacientes con EM, con especial afectación del hemisferio temporal tras episodios de neuritis óptica²⁴.

La importancia de esta técnica radica en la correlación existente entre este adelgazamiento con parámetros clínicos y hallazgos radiológicos. Entre los aspectos que se han asociado al grosor de esta capa se encuentran la presencia de linfocitos B e IgG intratecales (relación inversa con el grosor de la capa), el subtipo de enfermedad (mayor adelgazamiento en las formas secundarias progresivas), la función visual y la discapacidad (algunos estudios sugieren una relación inversa entre el grosor y la EDSS, además de una progresión paralela de ambos parámetros). Esto ha llevado a plantear su uso para monitorizar y predecir la progresión de la enfermedad^{25,26,27}.

Además de los estudios anteriormente comentados, existen otros exámenes complementarios que pueden resultar de utilidad en la evaluación de los pacientes con EM. Una técnica empleada para demostrar anomalías subclínicas en el funcionamiento del sistema nervioso central son los potenciales evocados. Entre ellos, los más empleados son las respuestas evocadas visuales, alteradas en hasta un 90% de los pacientes con EM clínicamente definida, seguidos de los potenciales evocados somatosensoriales y los potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo.

1.6 DIAGNÓSTICO CLÍNICO. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de EM es un diagnóstico clínico de exclusión, por lo que tanto la anamnesis como la exploración deben ir dirigidas a la búsqueda de evidencias que apoyen la existencia de manifestaciones sugestivas de desmielinización focal, mientras que el objetivo de las pruebas complementarias es demostrar la diseminación espacial y temporal de las lesiones a la par que descartar diagnósticos alternativos.

La sospecha clínica de EM obliga a realizar una RMN con y sin contraste, ya que esta prueba permite valorar la morfología y localización de las lesiones y, por tanto, la dispersión espacial y temporal de la enfermedad. Estos términos hacen referencia respectivamente a la presencia de lesiones hiperintensas en T2 en al menos dos de las cuatro localizaciones típicas (área periventricular y yuxtacortical, cuerpo calloso, región infratentorial y médula espinal) y a la coexistencia de lesiones agudas indicativas de inflamación (placas grandes de márgenes mal definidos que captan gadolinio) con lesiones crónicas que representan áreas de desmielinización y gliosis (placas de menor tamaño con márgenes afilados que no captan gadolinio). Esta técnica de neuroimagen permite además valorar la presencia de atrofia cerebral o medular, la cual se relaciona con el grado de discapacidad neurológica⁵.

El diagnóstico diferencial es limitado en el caso de pacientes jóvenes con episodios de clínica deficitaria del sistema nervioso central que se resuelven de forma parcial o completa y cuentan con hallazgos radiológicos típicos, extendiéndose en pacientes de mayor o menor edad con presentación atípica, episodios monofásicos, enfermedad progresiva y en ausencia de lesiones típicas en la RM. Debe incluir patología metabólica (déficit de vitamina B o de cobre), inflamatoria o autoinmune (Sjogren, síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, neurosarcoidosis, enfermedad de Behçet),

vascular (vasculitis aislada del SNC, CADASIL), infecciosa (neurosífilis, mielopatía por retrovirus, enfermedad de Whipple, neuroborreliosis), genética (ataxias y paraplejias hereditarias, enfermedad de Leber), neoplásica (síndromes paraneoplásicos, linfomas del SNC) y otros trastornos desmielinizantes (encefalomielitis aguda diseminada, neuromielitis de Devic)⁵.

Con el objetivo de lograr un diagnóstico precoz en pacientes con sospecha clínica de EM, ya sean pacientes con un síndrome clínicamente aislado sugestivo de ser un debut de EMRR o con una progresión sugestiva de EMPP, se desarrollan los criterios diagnósticos de McDonald. Estos incluyen la presencia de brotes, lesiones en el SNC con evidencia clínica objetiva (en la exploración, pruebas de imagen o test neurofisiológicos), diseminación espacial y temporal demostrada por RM y ausencia de una mejor posibilidad diagnóstica. El diagnóstico de EM se realiza cuando se cumplen todos los criterios y no existe otra patología que pueda explicar el cuadro, hablándose de posible esclerosis múltiple si se sospecha esta entidad, pero no se cumplen todos los criterios.

1.7 TRATAMIENTO

En los últimos años, el desarrollo de nuevos tratamientos para la EM ha cambiado el paradigma de la enfermedad, modificando el curso vital de los pacientes. Dentro de los tratamientos para la EM debemos diferenciar entre: i) tratamiento de los brotes, ii) tratamientos modificadores de enfermedad y iii) tratamiento sintomático de la sintomatología residual.

1.7.1 TRATAMIENTO DE LOS BROTES Y TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS

Se puede definir un brote como la aparición de nuevos signos y síntomas neurológicos o la exacerbación de síntomas que habían permanecido estables en los 30 días previos, de más de 24 horas de duración y explicables a nivel fisiopatológico por la desmielinización. Esta clínica se correlaciona en las pruebas de imagen con placas agudas captantes de gadolinio, aunque la realización de una RM no es necesaria si la sospecha clínica de recurrencia es elevada o si las manifestaciones son leves.

El tratamiento de los brotes tiene como finalidad acortar su duración, aliviar la clínica y evitar las complicaciones. Éste consiste en primer lugar en el uso de metilprednisolona intravenosa 1 g/día durante 3-5 días sin necesidad de pauta oral descendente²⁸, siendo igual de beneficiosa la vía oral en pacientes sin neuritis óptica aguda mientras se administren a dosis elevadas²⁹. Para mitigar reacciones adversas psiquiátricas y gastrointestinales se recomienda asociar IBP y clonazepam a dosis bajas. En este punto, es importante destacar que los glucocorticoides reducen la duración de los síntomas agudos, pero no reducen las secuelas ni evitan la aparición de otro brote. En las formas de EM recurrente que no responden a glucocorticoides puede recurrirse a plasmaféresis³⁰.

1.7.2 TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Actualmente la EM no dispone de tratamiento curativo, aunque puede evitarse el avance de la enfermedad con tratamientos inmunomoduladores o inmunosupresores que regulan/inhiben la respuesta inmunitaria de los pacientes frente al sistema nervioso central. La lista de tratamientos modificadores de la enfermedad aprobados para el tratamiento de la EM ha crecido de manera exponencial en los últimos años e incluye fármacos como el acetato de glatirámico, preparados de interferón beta, alemtuzumab, dimetilfumarato, fingolimod, natalizumab, ocrelizumab y teriflunomida.

Estas terapias disminuyen la actividad inflamatoria en las formas remitentes-recurrentes, lo que supone una disminución de la tasa de recaídas, un enlentecimiento de la acumulación de lesiones cerebrales en la RM^{31,32} y un menor riesgo de progresión a largo plazo^{33,34}, razón por la que debe ofrecerse esta terapia a todo paciente con EM remitente-recurrente activa tan pronto como sea posible.

En las formas progresivas predomina la degeneración axonal sobre la inflamación, por lo que la eficacia de estos tratamientos es menor. En las formas de secundariamente progresivas puede mantenerse la misma terapia modificadora de la enfermedad empleada durante la fase de EMRR, especialmente si preservan la actividad inflamatoria. En los próximos meses es de esperar que se comercialice el siponimod, un fármaco específico para estas formas de enfermedad.^{35,36} Por su parte el único fármaco indicado en las formas primarias progresivas es el ocrelizumab³⁷.

Actualmente el régimen de tratamiento más aceptado es la terapia escalonada, constituida por dos niveles de tratamiento. El empleo de un escalón u otro dependerá de las características del paciente, la agresividad de la enfermedad y la respuesta a tratamientos previos. Sobre esta base, los tratamientos de primera línea muestran una efectividad más modesta y efectos secundarios menos graves, mientras que los fármacos de segunda línea priorizan la efectividad y asumen unos efectos secundarios potencialmente más graves. Sin embargo, existen otras tendencias que apoyan el empleo de fármacos de elevada potencia desde el primer momento con el objetivo de inducir una inmunosupresión selectiva y duradera, realizándose el desescalado posteriormente en los casos en los que sea posible.

La elección del agente inicial debe individualizarse teniendo en cuenta la actividad de la enfermedad, comorbilidad asociada, factores de riesgo y los valores y preferencias del paciente. Entre los fármacos de primera línea se encuentran las terapias inyectables con interferón beta o acetato de glatirámico y fármacos orales como el dimetilfumarato o la teriflunomida, mientras que de segunda línea se emplean terapias de infusión con natalizumab u ocrelizumab o la administración oral de fingolimod o cladribina en pacientes que prefieren evitar inyecciones.

En cuanto a la monitorización de la respuesta a estas terapias, se lleva a cabo un seguimiento clínico, radiológico y del inicio o progresión de la discapacidad. Para ello se valora la aparición de clínica propia de recaídas, se realizan RM con contraste (al inicio del tratamiento, a los seis meses y, tras esta, anualmente)³⁸ y se evalúa la discapacidad con la EDSS cada tres meses^{31,32}.

En algunos casos de EMRR la actividad de la enfermedad es refractaria al tratamiento modificador de la enfermedad, siendo necesario reevaluar las opciones terapéuticas ante la presencia de varias recaídas leves, una recaída grave o un aumento marcado de actividad radiológica³⁹.

Si los pacientes permanecen clínicamente estables y no hay problemas de seguridad o tolerancia de los efectos adversos, estas terapias se mantienen de forma indefinida.

1.7.2.1 TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA

Según el esquema habitual de tratamiento, los tratamientos de primera línea estarían indicados en aquellos pacientes que debutan con la enfermedad y que no tienen formas agresivas al inicio. Dentro de los fármacos de primera línea se distinguen los fármacos inyectables (interferones y acetato de glatirámico) y los fármacos orales (teriflunomida y dimetilfurato)

El INF- β la o Ib es un inmunomodulador de eficacia modesta que actúa a nivel de los linfocitos T, inhibiendo su proliferación y migración a través de la BHE, y en las citosinas, favoreciendo su acción antiinflamatoria, con lo que logra una reducción del 30% de la tasa de brotes y de su gravedad, del aumento de incapacidad a corto plazo y de la mortalidad por todas las causas. Actualmente se desconocen sus posibles efectos beneficiosos a largo plazo, aunque algunos estudios sugieren que estos efectos continúan a los dos años del inicio del tratamiento⁴⁰⁻⁴². Entre sus efectos secundarios se encuentran necrosis en el lugar de la inyección, síndrome pseudogripal, disfunción hepática asintomática^{43,44}, leucopenia, anemia, polineuropatía parcialmente reversible⁴⁵ y microangiopatía trombótica⁴⁶⁻⁴⁸, por lo que se recomienda una monitorización analítica periódica que incluya un hemograma completo, función tiroidea y pruebas de función hepática. En algunos pacientes, la producción de anticuerpos neutralizantes (NABs) reduce la biodisponibilidad del fármaco y, por tanto, limita su actividad, ocasionando un aumento de las recaídas y de la actividad radiológica y progresión de la discapacidad. Estos anticuerpos son desarrollados por un 34% de los pacientes a una velocidad dependiente del tipo de interferón, la dosis y la duración del tratamiento⁴⁹.

El acetato de glatirámico es un copolímero sintético que inhibe la activación antígeno específica de las células T mediante la unión al complejo mayor de histocompatibilidad⁵⁰ e induce la proliferación de linfocitos T helper supresores y la producción de citosinas antiinflamatorias, logrando una reducción de los brotes del 29%⁵. Como efectos adversos suele ser responsable de reacciones cutáneas locales, siendo menos frecuentes los efectos sistémicos transitorios postinyección como dolor torácico, flushing, disnea, palpitaciones y ansiedad, aunque se ha descrito algún caso de hepatotoxicidad^{51,52}. Al no producir habitualmente alteraciones reseñables, no requiere una monitorización analítica estricta.

El dimetil fumarato ejerce su efecto inmunomodulador y neuroprotector al fomentar la síntesis de moléculas antioxidantes (NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 1 [NQO1]) mediante la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 (Nrf2). En cuanto a

sus efectos adversos, los más frecuentes son la aparición de flushing y de síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal) que pueden disminuir al tomar el tratamiento con las comidas, aunque de forma más importante puede producir disminución del número de linfocitos y daño hepático, además de haberse reportado casos de LMP en pacientes con y sin linfopenia⁵²⁻⁵⁶. Esto justifica la necesidad de realizar un hemograma completo y pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de manera periódica, interrumpiéndose el tratamiento ante la aparición de linfopenia o daño hepático significativo^{57,58}.

La teriflunomida inhibe la síntesis de pirimidina y evita la interacción de las células presentadoras de antígenos con los linfocitos T. Comparte con el dimetil fumarato los efectos adversos gastrointestinales y el daño hepático, a los que se añaden debilidad capilar y teratogenicidad. Esta hepatotoxicidad justifica su contraindicación en pacientes con enfermedad hepática conocida y la necesidad de pruebas de función hepática y bilirrubina previas al inicio del tratamiento y de forma mensual los primeros seis meses, debiendo retirarse el tratamiento ante la aparición de daño hepático. Es fundamental antes de iniciar este tratamiento asegurar la correcta vacunación del paciente, ya que las vacunas vivas están contraindicadas durante el mismo^{57,58}.

1.7.2.2 TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LINEA

Los fármacos de segunda línea o de alta actividad están indicados en aquellos pacientes en los que han fracasado los tratamientos de primera línea o en pacientes naïve que debutan con una enfermedad muy activa. Dentro de los tratamientos de segunda línea se distinguen agentes de administración oral, como el fingolimod y la cladribina, y fármacos endovenosos, entre los que se encuentran el natalizumab, el ocrelizumab y el alemtuzumab.

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido contra integrina $\alpha 4\beta 1$ que limita la adhesión al endotelio y la migración de los leucocitos, impidiendo por tanto su entrada en el sistema nervioso central. Se trata de un fármaco muy efectivo que administrado en monoterapia cada 4 semanas en perfusión intravenosa logra una reducción del 68% de las recaídas y previene en un 83% la aparición de lesiones nuevas o crecientes⁵, además de asociarse con una mejora de la calidad de vida al evitar la progresión de la discapacidad⁵⁹. Este fármaco, además de ser muy efectivo, cuenta con un comienzo de acción muy rápido, por lo que se encuentra especialmente indicado para el tratamiento de formas de enfermedad agresivas y muy activas. Esta efectividad puede verse reducida en una pequeña proporción de pacientes debido al desarrollo de anticuerpos neutralizantes⁶⁰. Pese a tratarse de un fármaco generalmente bien tolerado y que no suele ocasionar efectos secundarios, su asociación con la leucoencefalopatía multifocal progresiva limita y/o condiciona su empleo, particularmente en aquellos pacientes con serologías positivas para el virus JC.

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20 que depleciona de forma selectiva los linfocitos B. Este agente, aprobado para el tratamiento tanto de la forma remitente-recurrente como para la primaria progresiva⁶¹, reduce la tasa de

recaídas, las lesiones radiológicas y la progresión de la discapacidad. Debido a su asociación con reacciones de infusión severas, su administración requiere supervisión médica y la aplicación de protocolos estandarizados de premedicación con esteroides y antihistamínicos dirigidos a reducir la frecuencia y gravedad de estas reacciones. Secundariamente a su mecanismo de acción, puede cursar con hipogammaglobulinemia, lo que puede suponer un retraso en el inicio del tratamiento en pacientes con cifras bajas de gammaglobulinas.

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD52 que, tras ocasionar una depleción inicial de células T, B, Natural Killer y monocitos, desencadena un fenómeno de reconstitución cuantitativa y cualitativa que resulta en un aumento de linfocitos T reguladores y citocinas antiinflamatorias⁶². Entre sus reacciones adversas destacan por su frecuencia las reacciones infusionales (hasta un 90% de los pacientes presentan cefalea, rash, náuseas, o fiebre), seguidas de infecciones graves (un 18% por el virus herpes), enfermedades autoinmunes (afectación del tiroides en un 18% a los dos años del tratamiento), púrpura trombocitopénica idiopática y nefropatías^{63,64}, habiéndose descrito casos de colecistitis aguda acalculosa, neutropenia y patología cardiovascular (ictus isquémicos y hemorrágicos, disección arterial e infarto agudo de miocardio)⁶⁵⁻⁶⁷. Su perfil de seguridad justifica que se reserve para casos de enfermedad muy activa con mala respuesta a dos o más agentes modificadores de la enfermedad, siempre con una estrecha monitorización por las reacciones de infusión y los síntomas de PTI y nefropatía y vigilando la aparición de complicaciones infecciosas y/o autoinmunes hasta 48 meses después de la última dosis.

La cladribina es un antimetabolito de las purinas con efecto citotóxico sobre linfocitos y monocitos que, además de disminuir el riesgo de progresión de la discapacidad y la actividad radiológica, reduce la tasa de recaídas en un 58%, razón por la que se ha aprobado en marzo de 2019 para el tratamiento de formas remitente recurrentes de esclerosis múltiple⁶⁸. Pese a que las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea y linfopenia⁶⁹, su asociación con infecciones graves y tumores justifica que esté contraindicado en pacientes con neoplasias e infecciones crónicas activas⁶⁹. Debido a su posología y forma de administración ha surgido como un fármaco especialmente útil para pacientes “malos cumplidores terapéuticos”, así como para mujeres en edad gestante que deseen programar un embarazo. Al igual que ocurre con el resto de fármacos de alta actividad, antes de iniciar el tratamiento debe llevarse a cabo un screening de infecciones, enfermedades malignas y embarazo, una evaluación del número de linfocitos antes, durante y tras el tratamiento y una resonancia magnética.

El fingolimod es un análogo de la esfingosina, antagonista de los receptores S1P, que altera la migración linfocitaria, impidiendo la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos y, por tanto, disminuyendo el número de linfocitos circulantes (linfopenia). Este agente reduce la tasa de recaídas, la aparición de nuevas lesiones radiológicas y la progresión de la discapacidad tanto a corto como a largo plazo, como demuestran los resultados del ensayo FREEDOMS, en el que pacientes tratados con 0.5 mg diarios de fingolimod obtuvieron una tasa anual de rebrote de 0.18, con un 83,4% de pacientes sin progresión de discapacidad a los tres meses y un 75% libres de recaídas a los 24 meses⁷⁰.

Los efectos secundarios más frecuentes son cuadros pseudogripales, elevación de las enzimas hepáticas, diarrea y tos, aunque también se asocia a trastornos del ritmo cardíaco (bradiarritmias y bloqueos auriculoventriculares), edema macular, daño hepático, disminución de la función respiratoria, teratogenicidad y desarrollo de tumores e infecciones oportunistas, con casos descritos de infecciones adicionales por el virus varicela zóster, leucoencefalopatía multifocal progresiva y meningoencefalitis⁷¹⁻⁷⁵. Este perfil de efectos adversos justifica su contraindicación en pacientes con cardiopatías (infarto agudo de miocardio reciente, angina inestable, trastornos del ritmo)^{75,76} y patología neurológica vascular (ictus, accidente isquémico transitorio), siendo recomendable evitar su administración en pacientes diabéticos por el mayor riesgo de edema macular. Previamente al inicio del tratamiento con este agente se debe llevar a cabo un examen oftalmológico y solicitar un hemograma, pruebas de función hepática, un electrocardiograma y serología de varicela, con vacunación en caso de un resultado negativo. Esta primera dosis debe administrarse con el paciente monitorizado durante seis horas, realizándose un electrocardiograma al finalizar este periodo^{75,76}.

1.7.2.3 LMP Y NATALIZUMAB

El principal problema del tratamiento con natalizumab es el riesgo asociado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una enfermedad neurológica desmielinizante que aparece como consecuencia de la reactivación de la infección por el virus JC. Este virus se adquiere en la infancia (serología positiva en un 65% a los 14 años) y se acantona en el riñón y los linfocitos B. Ante alteraciones de la inmunidad celular de origen patológico (SIDA, enfermedades linfoproliferativas o autoinmunes) o iatrogénico (pacientes trasplantados o en tratamiento con anticuerpos monoclonales como el natalizumab, etarnercept o rituximab), el virus se reactiva y comienza a replicarse en las células gliales, ocasionando la destrucción de los oligodendrocitos y la aparición de lesiones de desmielinización. Esto condiciona la aparición aguda o subaguda de clínica neurológica multifocal (déficit motor, deterioro cognitivo y afectación visual), falleciendo la mayoría de los pacientes en menos de un año desde el inicio de los síntomas. Puede diagnosticarse con técnicas de neuroimagen (lesiones bilaterales en la sustancia blanca periventricular o subcortical, hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 sin captación de contraste) y PCR en LCR, aunque el diagnóstico de certeza es anatomopatológico.⁷⁷

Esta complicación potencialmente fatal condiciona el empleo de natalizumab, con especial importancia en los pacientes con compromisos de la inmunidad celular previos al inicio del tratamiento, ya sea de forma innata o en relación con el empleo anterior de otros fármacos inmunosupresores^{78,79}. Sobre la base de lo anteriormente expuesto, el tratamiento con natalizumab debe suspenderse ante la sospecha de LMP y en situaciones en las que el riesgo de mantener el tratamiento superen los beneficios obtenido con el mismo.

Distintos trabajos sugieren que el riesgo de LMP en los pacientes tratados con natalizumab puede inferirse en función de tres parámetros: i) tratamiento inmunosupresor previo a la toma de natalizumab, ii) título de anticuerpos anti-VJC y iii)

duración de la exposición a natalizumab⁸⁰⁻⁸⁴. Sobre este algoritmo, los pacientes seronegativos sin inmunosupresión previa presentan un riesgo <1:10,000. La determinación de anticuerpos anti-VJC permite establecer tres categorías (<0,9; 0,9-1,5 y > 1,5) que conllevan un riesgo bajo, medio y elevado respectivamente^{83,85,86}. En pacientes seropositivos sin inmunosupresión previa podemos estratificar el riesgo en función de la duración de la exposición, siendo este de 1:1375 tras 1-24 meses y de 1:128 tras 25-48 meses. En pacientes seropositivos con tratamiento inmunosupresor previo el riesgo estimado es de 1:330 a los 1-24 meses y de 1:31 tras 25-48 meses⁸⁵.

Por todo ello, debido a la gravedad de la dolencia, es fundamental mantener un seguimiento riguroso de los pacientes que permita detectar la aparición de signos y síntomas sugestivos de LMP, una enfermedad de inicio subagudo en semanas-meses, progresiva, que puede debutar como afasia, alteraciones del comportamiento, clínica neuropsiquiátrica, déficits visuales corticales, hemiparesia y convulsiones. Por ello, en pacientes de alto riesgo, además de determinaciones binuales del índice de anticuerpos anti-VJC, se recomienda la realización de una RMN cada 6 meses con el objeto de que, en caso de que ésta se produzca, se detecte en estadios presintomáticos. La aparición de nuevas lesiones en la RMN en un paciente seropositivo obliga a considerar la posibilidad de LMP, ya que inicialmente pueden ser muy parecidas a las lesiones desmielinizantes de la EM. El carácter subcortical con respeto de fibras en U, la localización atípica (sobre todo a nivel frontal) o la restricción heterogénea en las secuencias de difusión son algunas de las características que orientarían hacia LMP. En estos casos sería necesaria la realización de una punción lumbar para análisis de LCR y PCR para virus JC en el mismo.

Por último, en los pacientes seropositivos con inmunosupresión previa, el riesgo de LMP es elevado incluso en los primeros meses de tratamiento, por lo que por norma general se recomienda individualizar el riesgo-beneficio y no prorrogarlo más de 12-24 meses.

1.7.2.4 PAUTA EXTENDIDA DE LMP

El riesgo de LMP depende de la dosis de natalizumab acumulada y del tiempo de exposición, por lo que algunos centros llevan a cabo una suspensión de 3-4 meses tras un año de tratamiento para restaurar el sistema inmune. La discontinuación del tratamiento puede ocasionar un aumento de la actividad de la enfermedad, llegando incluso a niveles similares a los existentes previo inicio del tratamiento, y la aparición de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Este aumento de actividad alcanza su máxima incidencia a los cuatro meses de la última infusión⁸⁷ y se relaciona tanto en frecuencia como en intensidad con los niveles de actividad existentes antes del inicio de natalizumab. Sin embargo, no se han demostrado diferencias significativas en la discapacidad neurológica⁸⁸. Pese a que esta estrategia no se recomienda de forma rutinaria, debe considerarse en aquellos pacientes que priorizan el riesgo de LMP sobre el aumento de actividad de la EM, recomendándose en este caso emplear glucocorticoides mensuales u otro tratamiento modificador de la enfermedad tan pronto como sea posible para evitar las recaídas y la aparición de nuevas lesiones en la RM durante la suspensión del natalizumab⁹⁰.

Una estrategia de relevancia creciente en los últimos años es la administración de natalizumab en pauta extendida, prolongando el intervalo de administración entre perfusiones de las 4 semanas propias de la dosificación estándar a 5-8 semanas. Esta táctica se basa en las características farmacodinámicas del natalizumab, destacando la relación entre el grado de saturación de los receptores de la α 4-integrina y la concentración de natalizumab sérico. Con la posología estándar (infusiones de 300 mg cada 4 semanas) se obtiene una saturación de los receptores de la α 4-integrina de las células mononucleares superior al 80% durante todo el intervalo hasta la siguiente infusión (saturación máxima), lo que equivale a unas concentraciones mensuales de natalizumab superiores a 2 ng/ml. Niveles más elevados de natalizumab en plasma no se correlacionan con mejores resultados clínicos, lo que sugiere que puede no ser necesario mantener ese nivel de saturación del receptor para conseguir la misma eficacia clínica⁹⁰. Se considera desaturación del receptor a una ocupación inferior al 50%, lo que equivale a 1 ng/ml de natalizumab sérico, concentración que se mantiene a las 8 semanas de una infusión de 300 mg. Estudios preclínicos y algunas series cortas de pacientes postulan que el aumento del intervalo de dosis hasta 8 semanas podría disminuir la saturación del receptor sin que esto suponga una disminución de la eficacia del tratamiento, permitiendo a su vez el restablecimiento de vigilancia inmune en el sistema nervioso central gracias al aumento de la expresión de moléculas solubles de adhesión endotelial y a la reducción de la linfocitosis periférica inducida por natalizumab⁹¹.

1.7.2.5 DESESCALADO DE NATALIZUMAB A FINGOLIMOD

Al ser el riesgo de LMP acumulativo con la duración del tratamiento, se recomienda discontinuar el natalizumab lo antes posible tras la determinación de seropositividad a virus JC para reducirlo de forma más efectiva, pese a que este riesgo es muy bajo el primer año de terapia.

Ante un cambio de tratamiento de un agente modificador de la enfermedad a otro debe seguirse un plan muy cuidadoso, ya que la suspensión del fármaco puede ocasionar un rebrote de actividad de la enfermedad que llegue a suponer acúmulo de discapacidad. Para evitar esto se recomienda comenzar la administración del nuevo agente lo antes posible minimizando al máximo el periodo sin tratamiento. Dado que los pacientes que se encuentran en tratamiento con natalizumab suelen ser pacientes con elevada actividad en las situaciones en las que se plantea un cambio de tratamiento por riesgo de LMP, éste suele realizarse a otros fármacos de segunda línea. Uno de los fármacos con los que se tiene una mayor experiencia de cambio es con el desescalado de tratamiento a fingolimod. Así, el estudio TOFINGO demuestra que el inicio precoz de fingolimod tras abandonar natalizumab supone un menor número de recaídas y de nuevas lesiones en la resonancia craneal: en comparación con el grupo de pacientes con un periodo de lavado de 16 semanas, el grupo con un periodo de lavado de 8 semanas presentó un menor número de recaídas (88% de pacientes libres de recaídas frente a 84%) y menor cantidad de lesiones activas tanto durante el periodo de lavado (0,4 [0.2-0.6] vs 3.6 [3.0-4.2]), como tras 8 semanas de tratamiento con fingolimod (2.1 [1.7-2.6]

vs 8.2 [7.3-9.1]) y tras 24 semanas de la última dosis de natalizumab (14.1 [5.67-22.53] vs 18.5 [8.40-28.60]).⁹²

Debido a la elevada semivida de eliminación del natalizumab y a sus efectos sobre la inmunovigilancia, pueden producirse efectos adversos aditivos al iniciarse el tratamiento con fingolimod. En el estudio TOFINGO un 68% de los pacientes presentaron infecciones leves o moderadas (nasofaringitis, infecciones del tracto urinario) con una incidencia similar entre grupos, sin haberse observado en ningún caso un aumento del riesgo de LMP o de infecciones oportunistas severas⁹². En pacientes en tratamiento con fingolimod la incidencia de LMP es muy baja, con un riesgo estimado de 0,7:1000 (95% CI 0.04-0.11) en ausencia de natalizumab previo ⁹³.

Al ser el periodo de lavado el factor más determinante en el riesgo de rebrote/reactivación de la enfermedad durante un cambio de tratamiento, actualmente las recomendaciones de expertos sugieren que el periodo de lavado para el cambio de natalizumab a otras terapias oscile entre las 6 y las 8 semanas desde la última infusión. De manera adicional, aunque esta no es una pauta que se haya demostrado eficaz ni es compartida por todos los autores, una gran proporción de ellos coincide en tratar durante los 3 primeros meses (periodo que se considera de mayor riesgo de reactivación) con bolos de esteroides mensuales (1g/mes x 3 meses).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

El natalizumab es un fármaco modificador de la enfermedad de alta actividad que asocia como complicación fatal el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Esta complicación es consecuencia de la inmunosupresión celular producida por el fármaco, que permite la reactivación del virus JC, por lo que los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EM-RR) que presentan una serología positiva para este virus cuentan con un riesgo elevado de LMP. Una alternativa al natalizumab es el fingolimod, otro fármaco de alta eficacia con menor riesgo de LMP.

Conforme a lo previamente expuesto, nuestra hipótesis de trabajo es la siguiente:

Los pacientes con EM-RR en tratamiento con natalizumab y riesgo elevado de LMP, posiblemente mantengan un adecuado control de la enfermedad con una reducción del riesgo de LMP al cambiar de tratamiento de natalizumab a fingolimod.

2.2 OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad del desescalado a fingolimod en una cohorte de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente que, tras un periodo de tiempo en tratamiento con natalizumab en pauta extendida, presentan un riesgo elevado de LMP.

Para ello se definen los siguientes objetivos secundarios:

1. Análisis de la tasa de reactivación tras el cambio de natalizumab en pauta extendida a fingolimod.
2. Análisis de la tasa de rebrote durante el primer año tras el desescalado de natalizumab a fingolimod.
3. Análisis de la frecuencia de actividad radiológica durante el primer año tras el cambio de tratamiento.
4. Análisis de la progresión de la discapacidad de acuerdo con la escala EDSS durante el primer año tras el cambio de natalizumab en pauta extendida a fingolimod.
5. Monitorización de los efectos secundarios tras el cambio de natalizumab en pauta extendida a fingolimod.

3. METODOLOGÍA

3.1 ENTORNO

3.1.1 ÁREAS DE SALUD

La estructura fundamental del sistema sanitario es el área de salud, demarcaciones territoriales de los recursos sanitarios constituidas de acuerdo con factores geográficos, demográficos, socioeconómicos, epidemiológicos, ambientales, culturales y de vías y medios de comunicación que aseguran la accesibilidad y la continuación de la atención sanitaria. Cada área de salud cuenta con un centro hospitalario de referencia que atiende las necesidades de la población conforme al catálogo de prestaciones.

De acuerdo con este sistema, Cantabria dispone de 4 áreas de salud: el área I corresponde a Santander, el área II a Laredo y las áreas III y IV a Reinosa y Torrelavega respectivamente. Estas se dividen a su vez en 42 zonas básicas de salud.

Este estudio se centra en las áreas III y IV. El área III cuenta con una única zona básica de salud, Campoo-Los Valles, constituida por los municipios de Reinosa, Campoo de Yuso, Enmedio, Hermandad de Campoo de Suso, Pesquera, San Miguel de Aguayo, Santiurde de Reinosa, Las Rozas de Valdearroyo, Valdeolea, Valdeprado del Río y Valderredible. Esta área cuenta con 14 centros asistenciales, siendo el centro de asistencia especializada el Hospital Tres Mares. El área IV se encuentra conformado por doce zonas de salud, tres de ellas en la ciudad de Torrelavega, Cartes, Besaya, Polanco, Suances y las zonas de salud de Altamira, Saja, San Vicente, Nansa y la zona de salud Liébana. Esta área presenta 72 centros asistenciales, con el Hospital Sierrallana y el centro de especialidades Sierrallana como centros de asistencia especializada.

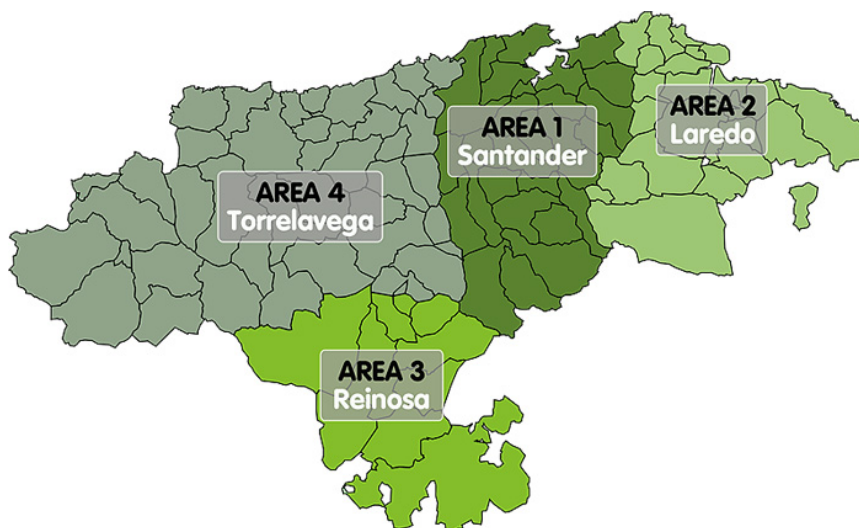


Figura 1. Mapa sanitario autonómico de Cantabria. <http://saludcantabria.es/index.php/areas-y-zonas-basicas-de-salud>

3.1.2 HOSPITAL SIERRALLANA

El Hospital Sierrallana es el hospital de referencia de las áreas III y IV, con una población asistencial próxima a los 200.000 habitantes para la que dispone de 265 camas de hospitalización.

El Servicio de Neurología de este hospital presenta una actividad asistencial media de 8-10 pacientes ingresados en la planta de hospitalización y 60 pacientes nuevos y 200-250 revisiones semanales valorados en Consulta Externa, para lo que cuenta con 5 Facultativos especialistas.

3.1.3 ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN CANTABRIA

España se considera una zona de riesgo medio-alto de EM, con una prevalencia actual próxima a 120 casos por cada 100.000 habitantes según el Comité Médico Asesor de EME (Esclerosis Múltiple España; <https://multiplesclerosis.net/what-is-ms/statistics/>).

Según estos datos, en España existirían más de 50.000 enfermos de EM, de los cuáles, se estima que entre 600-700 se localizan en Cantabria.

La atención de los pacientes con EM en la Comunidad Autónoma de Cantabria se lleva a cabo en las áreas I y II en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y en las áreas III y IV en el Hospital Sierrallana. En este último se presta atención aproximadamente a 150 pacientes con esta patología, 100 de los cuales son atendidos en una consulta monográfica desarrollada en el último año por el Dr Javier Riancho, miembro del staff de Neurología del Hospital Sierrallana.

3.2 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes con EM-RR atendidos en la consulta monográfica del Dr Javier Riancho. Se trata de una serie de pacientes en los que, por motivos de seguridad, tras haber permanecido en tratamiento con natalizumab en pauta extendida se estima conveniente el desescalado de tratamiento a fingolimod. Con el fin de alcanzar los objetivos previamente expuestos, se recurre a la revisión de historias clínicas de dichos pacientes atendidos en el Hospital Sierrallana.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS, CONFIDENCIALIDAD Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Todos los datos empleados en este trabajo han sido obtenidos a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes, empleándose para ello un cuestionario de recogida de datos (ver punto 3.6). La información recabada durante este proceso fue anonimizada y almacenada en dos bases de datos alojadas en dos servidores distintos en el Hospital Sierrallana. La primera contenía de forma encriptada los datos identificativos de los pacientes enlazados a un identificador en el estudio, asociándose este último en la segunda base de datos a la información clínica de los sujetos, en ausencia en este caso de datos identificativos.

El presente proyecto ha recibido la aprobación para su ejecución por parte del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Cantabria [CEIm Cantabria], Código de referencia: 2019.328.

3.4 PACIENTES INCLUIDOS

Se seleccionó una cohorte de pacientes con EM-RR de alta actividad en tratamiento con natalizumab en pauta extendida (administración de 300mg iv cada 8 semanas) en la que, debido a un alto riesgo de LMP se optó por desescalar a tratamiento con fingolimod.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de EM-RR de acuerdo con los Criterios de McDonald 2017.
- Seguimiento en el Hospital Sierrallana.
- Edad superior a 18 años.
- Tratamiento de alta eficacia debido a una elevada actividad de la enfermedad.
- Tratamiento con natalizumab en pauta extendida (300 mg cada 8 semanas) tras haber permanecido durante al menos 24 meses con una pauta estándar (300mg iv cada 4 semanas).
- Index virus JC positivo.
- Desescalado de tratamiento con natalizumab en pauta extendida a fingolimod.

Criterios de exclusión

- Incumplimiento de los Criterios de McDonald 2017.
- Edad inferior a 18 años.
- Comorbilidad psiquiátrica o neurodegenerativa importante.
- Ausencia de cumplimiento de los criterios de inclusión.

3.5 CUESTIONARIO

Para la recogida de datos, que tuvo lugar el 05/03/2020, se elaboró un cuestionario cuya estructura se detalla a continuación.

3.5.1 VARIABLES

El objetivo del presente estudio es evaluar la efectividad del fingolimod como tratamiento modificador de la enfermedad en una cohorte de pacientes en tratamiento con natalizumab en pauta extendida y elevado riesgo de LMP. Por ello, las principales variables recogidas en el mismo fueron: i) presencia de brotes/reactivación de la enfermedad durante el periodo de lavado, ii) presencia de brotes clínicos, iii) presencia de actividad en las pruebas de neuroimagen, iv) progresión de la discapacidad medida con la escala EDSS y v) aparición de LMP u otros efectos adversos.

La presencia de brotes clínicos se definió de acuerdo con la literatura actual como la aparición de nuevos signos y síntomas neurológicos o la exacerbación de síntomas que habían permanecido estables en los 30 días previos, de más de 24 horas de duración y explicables a nivel fisiopatológico por la desmielinización.⁵

Por su parte, de acuerdo con la literatura actual, se consideró la presencia de actividad radiológica como aparición en la RMN de dos lesiones nuevas y/o la presencia de alguna lesión captante.⁵

La progresión de la discapacidad fue evaluada siguiendo la escala EDSS, método de medida más empleado para el seguimiento de la discapacidad de los afectados por esta patología. Dicha escala analiza de forma conjunta la presencia de alteraciones piramidales, cerebelosas, de tronco cerebral, mentales, sensitivas, visuales y de funcionamiento vesical e intestinal, con especial hincapié en la capacidad para la deambulación de los pacientes.

Finalmente, se llevó a cabo una cuidadosa revisión de la aparición de efectos secundarios en los participantes.

3.5.2 ESTRUCTURACIÓN DEL CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS

En la estructura de dicho cuestionario se distinguen cuatro partes fundamentales.

Encabezando el mismo, aparecen los datos personales, incluyendo las iniciales, el número de historia clínica, la fecha de nacimiento y el sexo.

A continuación, se encuentran los datos relacionados con la existencia de tratamientos previos al inicio de natalizumab (fármacos, dosis y fechas de inicio y finalización).

Seguidamente, aparece información relativa al intervalo de tiempo en tratamiento con natalizumab tanto en pauta normal como en pauta extendida, incluyendo el motivo de elección, la fecha de inicio, la tasa anual de brotes, la evaluación de la discapacidad de acuerdo con la EDSS y el motivo del abandono (ausencia de respuesta, clínica sugestiva de LMP o riesgo elevado de LMP).

Finalmente, se describe el periodo con fingolimod recurriendo a la fecha de inicio, EDSS y datos analíticos (linfocitos) al inicio del tratamiento, tolerancia clínica, presencia de alteraciones en las pruebas complementarias, datos relacionados con el periodo de transición entre un fármaco y otro (duración del periodo de lavado, empleo de bolos de corticoides, presencia de brotes) y una descripción trimestral de la eficacia del tratamiento de acuerdo a la presencia de brotes, progresión radiológica, aumento de la discapacidad y presencia de efectos adversos o alteración de las pruebas complementarias (alteración analítica de los linfocitos y función hepática y examen oftalmológico).

RECOGIDA DE DATOS

DATOS PERSONALES:

Iniciales: _____

NHC: _____

Fecha de nacimiento: ____ / ____ / ____

Sexo: M / H

Fecha de diagnóstico de EM: ____ / ____ / ____

TRATAMIENTOS PREVIOS

Tratamiento 1: _____

- Dosis: _____
- Duración: _____
 - o Inicio: ____ / ____ / ____
 - o Fin: ____ / ____ / ____

Tratamiento 3: _____

- Dosis: _____
- Duración: _____
 - o Inicio: ____ / ____ / ____
 - o Fin: ____ / ____ / ____

Tratamiento 2: _____

- Dosis: _____
- Duración: _____
 - o Inicio: ____ / ____ / ____
 - o Fin: ____ / ____ / ____

Tratamiento 4: _____

- Dosis: _____
- Duración: _____
 - o Inicio: ____ / ____ / ____
 - o Fin: ____ / ____ / ____

TRATAMIENTO CON NATALIZUMAB

Motivo de elección:

☐ Alta actividad. ☐ Intolerancia a interferones. ☐ Persistencia de la actividad.

Pauta normal:

- Inicio: ____ / ____ / ____
- Control: ____ brotes/ ____ años
- EDSS al inicio: _____

Pauta extendida:

- Inicio: ____ / ____ / ____
- Control: ____ brotes/ ____ años
- EDSS al inicio: _____

Motivo del abandono:

No respuesta ☐	Clínica sugestiva LMP ☐	Riesgo LMP ☐
Nueva clínica	Afasia	Duración del tratamiento con natalizumab > 24 meses ☐
Placas agudas en RM	Alteraciones del comportamiento	Tratamiento inmunosupresor previo ☐
Aumento de discapacidad	Clínica neuropsiquiátrica	Índice de anticuerpos anti-VJC:
	Déficits visuales corticales	- < 0,9 ☐
	Hemiparesia	- 0,9 – 1,5 ☐
	Convulsiones	- > 1,5 ☐

TRATAMIENTO CON FINGOLIMOD

Inicio: ____ / ____ / ____

EDSS al inicio: _____

Linfocitos al inicio: _____

Tolerancia:

Clínica: Sí / No	Pruebas complementarias: Sí / No
Cuadro pseudogripal	Linfopenia:
Diarrea	- $0,8 \times 10^9$ ☐
Tos	- $0,8 - 0,5 \times 10^9$ ☐
Arritmias	- $0,5 - 0,2 \times 10^9$ ☐
Infecciones (VVZ, LMP, meningoencefalitis criptocócica).	- $< 0,2 \times 10^9$ ☐
	Alt. Enzimas hepáticas ☐
	Edema macular ☐

Transición:

- Duración del periodo de lavado: _____
- Corticoides: Sí / No
 - o Dosis: _____
 - o Número de bolos: _____
- Brotes:
 - o Clínica: Sí / No
 - o RM: Sí / No

Evolución:

		<3 MESES	3-6 MESES	6-9 MESES	9-12 MESES
Brotes		Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No
Progresión RM		Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No
Cambios EDSS		Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No
Alteración pruebas complementarias:	Linfocitos	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No
	Función hepática	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No
	Examen oftalmológico	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Sí / No

EDSS en el momento actual: _____

Figura 2. Cuestionario de Recogida de datos.

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Para explotar y representar la información clínica recogida en el cuestionario previamente expuesto, los datos, asociados a un identificador en el estudio para mantener en todo momento el anonimato de los participantes, se sistematizaron en una Tabla de Excell. En este programa se llevó a cabo el análisis estadístico de los datos, incluyendo tanto la estadística descriptiva (cálculo de medias, desviación estándar, tasa anualizada de brotes, representaciones gráficas...) como lo referente a la estadística inferencial. En este aspecto, al tratarse de variables cualitativas y cuantitativas, se empleó la prueba t de Student para casos apareados para dilucidar las diferencias entre las medias de ambos tratamientos, siendo la prueba no paramétrica de elección el test de Wilcoxon en los casos en los que la muestra contara con una distribución no normal. Se consideraron significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERIZACIÓN DE LA COHORTE DE PACIENTES ESTUDIADA

4.1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

En este estudio se incluyeron 10 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión previamente especificados. De ellos, la totalidad de participantes fueron mujeres. Respecto a la edad, la edad media de la muestra de pacientes estudiada fue de 51 años (rango de 31 a 71 años). Por su parte la duración media de la enfermedad de los pacientes incluidos en el momento del estudio fue de 14,6 años (desviación estándar 5,98).

4.1.2 TRATAMIENTOS PREVIOS

De las 10 pacientes estudiadas, 4 habían recibido tratamiento con otras terapias modificadoras de enfermedad previo al inicio de natalizumab. En el 100% de los casos, el tratamiento administrado fue el tratamiento con interferón beta. El tiempo medio de tratamiento con interferón beta fue de 4,75 años (desviación estándar 4,19). En todos los casos el cambio de tratamiento a natalizumab, como terapia de alta actividad, fue motivado por la persistencia de la actividad de la enfermedad, evidenciada bien clínica o radiológicamente, a la que se añadió en uno de los casos un problema de intolerancia al interferón.

4.1.3 TRATAMIENTO CON NATALIZUMAB

Obviando el tratamiento previo con interferón beta en 4 de los participantes, todas las pacientes de este estudio han seguido una misma secuencia terapéutica.

En primer lugar, debido a la alta actividad de la enfermedad en las pacientes que no habían sido tratadas y a la persistencia de ésta pese al tratamiento con interferón beta en los cuatro casos ya descritos, iniciaron tratamiento con natalizumab en dosificación estándar (300 mg iv cada 4 semanas). Con esta pauta permanecieron una media de 3

MOTIVO DEL INICIO DE NATALIZUMAB

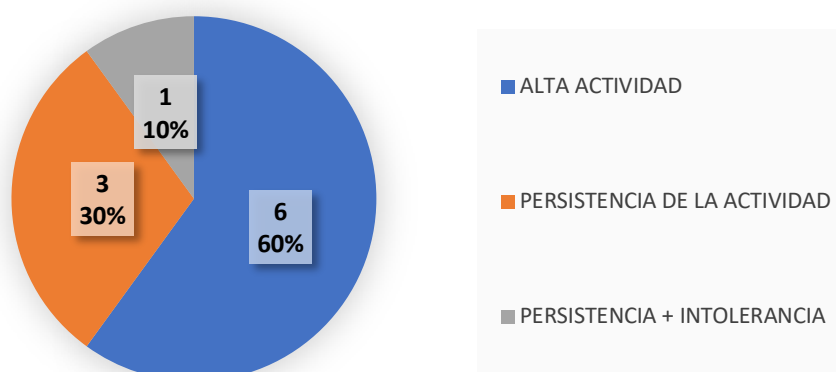


Figura 3. Motivo del inicio de Natalizumab.

años (con una duración mínima de 1 año y máxima de 13 años; desviación estándar 1,41), destacando la ausencia de brotes en todos los casos durante este periodo.

Posteriormente, con el objetivo de reducir el riesgo de LMP, se optó por extender el intervalo de administración de dicho fármaco, a una pauta bimestral (300 mg iv cada 8 semanas). Esta posología de administración se mantuvo durante 1 año en una paciente, 6 años en otra participante y 7 años en las 8 restantes. Como se expone a continuación, con esta posología de administración, en la gran mayoría de los pacientes obtuvo un control óptimo de la actividad de la enfermedad, tanto a nivel del control de la tasa de brotes clínicos como de la no progresión de la discapacidad. Adicionalmente el tratamiento con natalizumab, tanto en pauta estándar, como en pauta extendida, fue muy bien tolerado en todos los participantes sin que se objetivase ningún efecto secundario de gravedad.

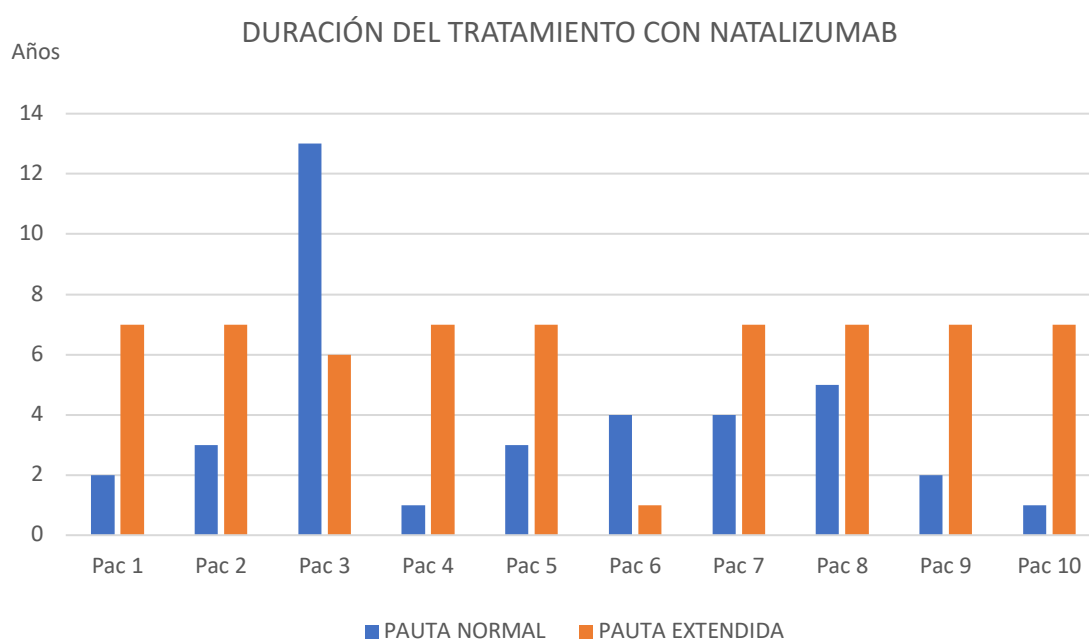


Figura 4. Duración del tratamiento con natalizumab.

4.2 TASA ANUALIZADA DE BROTES Y EDSS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON NATALIZUMAB EN PAUTA ESTANDAR Y EN PAUTA EXTENDIDA.

A continuación, se desglosa la tasa anualizada de brotes y la evolución de la discapacidad en las 10 pacientes incluidas en el estudio.

Para la paciente 1, la tasa anualizada de brotes durante el tratamiento con natalizumab fue de 0 durante el periodo en pauta normal y de 0 para la pauta extendida. La discapacidad según la EDSS al inicio del tratamiento con natalizumab era de 2 puntos, permaneciendo estable a lo largo del tratamiento con independencia de la pauta.

La tasa anualizada de brotes en para la paciente 2 fue 0 con el tratamiento en pauta normal, manteniéndose en ese valor durante todo el periodo de seguimiento en pauta extendida. Respecto a la discapacidad, ésta se mantuvo estable, presentando una puntuación de 1 punto tanto al inicio como al final del periodo.

La paciente 3 no presentó ningún brote clínico ni en los 13 años de tratamiento con natalizumab en pauta mensual ni en los 6 años en los que le fue administrado de forma bimestral. En este caso, la EDSS se mantuvo estable durante todo el tiempo de tratamiento.

La paciente 4 presentaba una EDSS de 2,5 al inicio del tratamiento con natalizumab sin que se objetivasen una progresión de la discapacidad durante todo el periodo de tratamiento tanto con pauta estándar como con pauta extendida. Respecto a la tasa anualizada de brotes, fue 0 también en ambos periodos.

La paciente 5 no presentó ningún brote clínico durante los 3 años que estuvo en tratamiento con pauta estándar ni durante los 7 que estuvo con pauta extendida. Respecto a la discapacidad, se mantuvo estable en una puntuación de 2 al principio y al final del periodo de tratamiento con natalizumab.

La paciente 6 presentó una tasa anualizada de brotes de 0 durante el periodo en pauta estándar y de 1 durante con el tratamiento en pauta extendida. Respecto a la evolución de la discapacidad, en los 5 años de seguimiento presentó un discreto empeoramiento de ésta, pasando de 3,5 a 4 en la escala EDSS.

La paciente 7 no presentó ningún brote clínico ni en los 4 años de tratamiento con natalizumab mensual ni en los 7 siguientes en los que recibió el fármaco de manera bimestral. Asimismo, la discapacidad, evaluada por la escala EDSS se mantuvo estable con una puntuación de 4 puntos.

La paciente 8 presentó una tasa anualizada de brotes de 0 durante los 5 años que estuvo en tratamiento con la pauta estándar y de 0,14 en los 7 años siguientes en los que recibió el tratamiento con pauta extendida. Esta paciente, ya al inicio del periodo de tratamiento con natalizumab presentaba una discapacidad elevada con una puntuación de 7 en la escala EDSS. Dicha puntuación se mantuvo estable durante los 11 años en los que recibió tratamiento con natalizumab.

La paciente 9 no presentó ningún brote clínico ni cuando estuvo en tratamiento con pauta estándar ni cuando se extendió la dosis. Su discapacidad se mantuvo asimismo estable durante todo el periodo, presentando una puntuación de 1 en la escala EDSS.

Finalmente, la paciente 10 presentó una tasa anualizada de brotes en pauta normal de 0 y una EDSS de 1,5. Tras la extensión del intervalo de administración de natalizumab, la tasa analizada de brotes continuó en 0 y la EDSS no experimentó cambios.

En la siguiente tabla se muestran la tasa anualizada de brotes en cada paciente.

TASA ANUALIZADA DE BROTES	Pauta normal	Pauta extendida
Paciente 1	0	0
Paciente 2	0	0
Paciente 3	0	0
Paciente 4	0	0
Paciente 5	0	0
Paciente 6	0	1
Paciente 7	0	0
Paciente 8	0	0,14
Paciente 9	0	0
Paciente 10	0	0

Figura 5. Tabla con la tasa anualizada de brotes en los pacientes tratados con natalizumab en pauta estándar y en pauta extendida.

En la siguiente figura se refleja en un diagrama de barras la tasa anualizada de brotes para cada paciente durante el periodo de tratamiento con natalizumab en pauta estándar y, posteriormente, tras la extensión con administración bimestral.

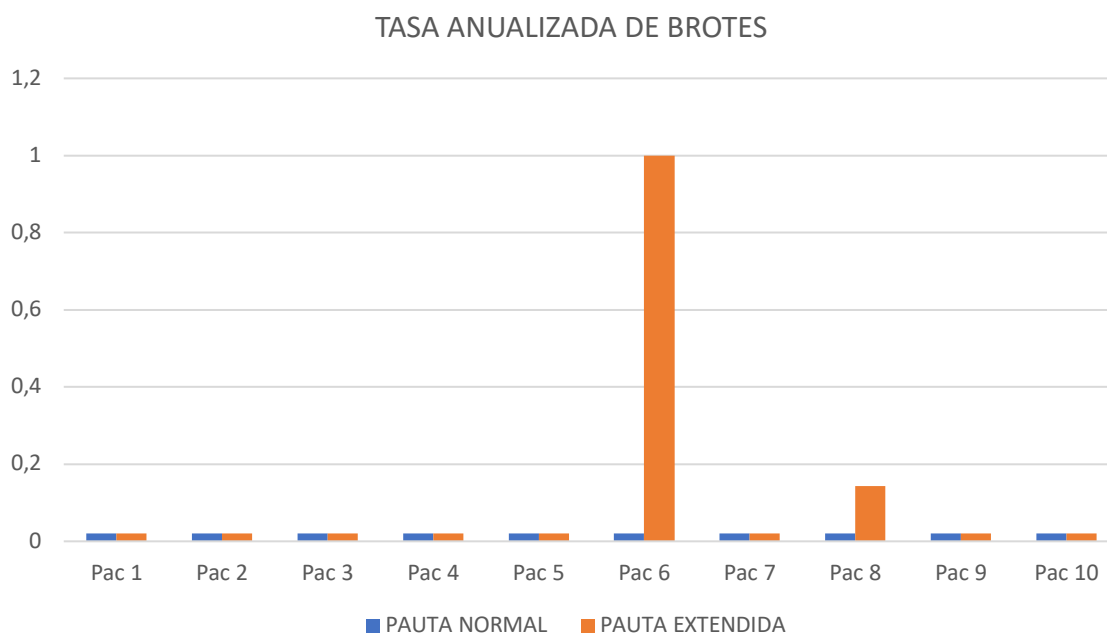


Figura 6. Gráfico con la tasa anualizada de brotes en los pacientes tratados con natalizumab en pauta estándar y en pauta extendida.

A continuación, en la siguiente figura, se representa la evolución de la puntuación en la escala EDSS de los pacientes incluidos en el estudio, tanto con el tratamiento con natalizumab en pauta mensual como su posterior administración en pauta extendida.

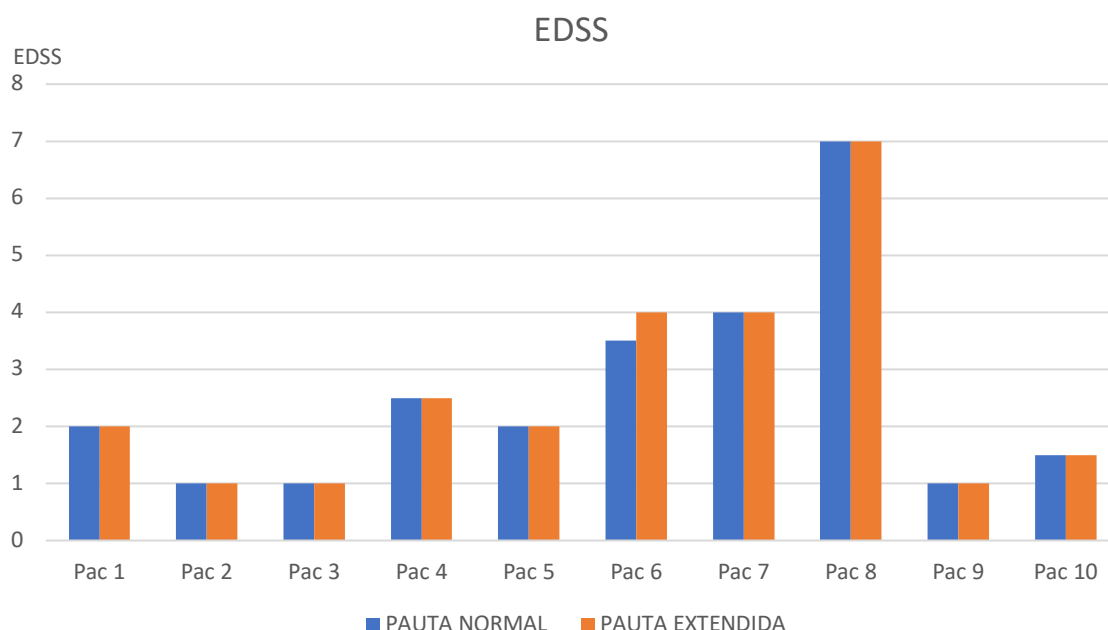


Figura 7.EDSS en pacientes tratados con natalizumab en pauta estándar y en pauta extendida.

El análisis global de la tasa anualizada de brotes mostró que ésta fue de 0 en el periodo de tratamiento con natalizumab en pauta estándar y de 0,03 en el periodo de en el que los pacientes fueron tratados con pauta extendida. (*t-student*, $p = 0,28$).

En cuanto a la evaluación de la discapacidad con la EDSS, la mediana durante el tratamiento con natalizumab en pauta normal fue de 2 (rango intercuartílico 1-3). Por su parte, al término del tratamiento con natalizumab en pauta extendida la mediana de en la escala EDSS fue de 2 (rango intercuartílico 1-3,5). (*t-student* $p = 0,34$).

4.3 CAMBIO DE TRATAMIENTO DE NATALIZUMAB EN PAUTA EXTENDIDA A TRATAMIENTO CON FINGOLIMOD

4.3.1 MOTIVO DEL CAMBIO

Salvo en un caso en el que el cambio de tratamiento a fingolimod estuvo motivado por la ausencia de respuesta a natalizumab en una paciente (paciente N6) con persistencia de la actividad clínica y empeoramiento de la discapacidad, en el resto de los pacientes, la decisión de cambio de tratamiento fue realizado por un motivo de seguridad, ya que la gran mayoría de los pacientes presentaba un riesgo elevado de LMP, tanto por una duración del tratamiento con natalizumab superior a 24 meses como por la presencia de índices elevados de anticuerpos anti-VJC (>1.5 en 8 casos, >0.9 en 1 caso).

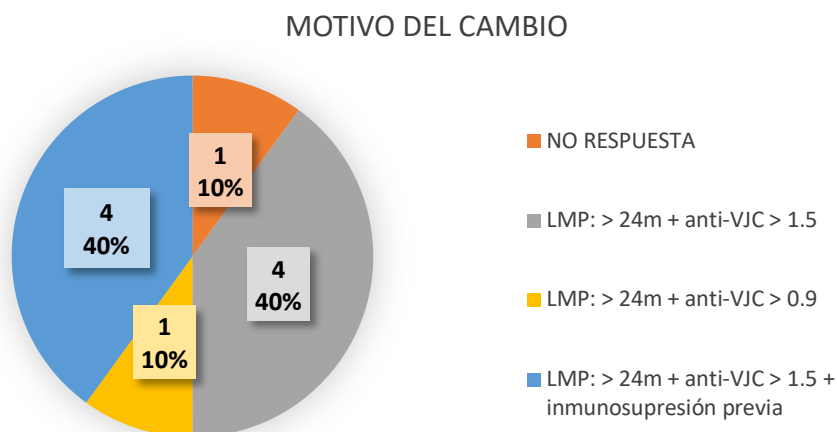


Figura 8. Motivo del cambio de natalizumab en pauta extendida a fingolimod.

4.3.2 PERIODO DE LAVADO Y TRANSICIÓN A TRATAMIENTO CON FINGOLIMOD

Con el objetivo de reducir la aparición de efectos adversos resultantes del solapamiento de ambas terapias, los pacientes presentaron un periodo medio de lavado de 7 semanas previo al inicio del tratamiento con fingolimod (desviación estándar 2,16 semanas).

En el siguiente diagrama de barras pueden observarse los tiempos de periodo de lavado en los distintos pacientes incluidos en el estudio.

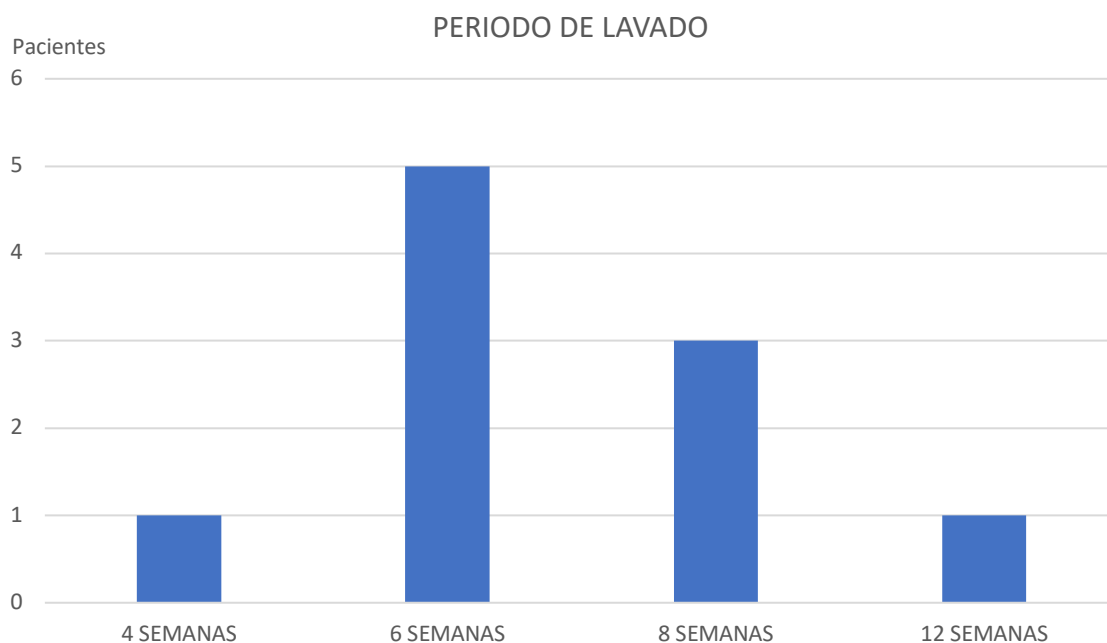


Figura 9. Periodo de lavado de natalizumab en pauta extendida a fingolimod.

Durante el periodo de lavado y durante las primeras semanas del tratamiento con fingolimod, 8 de los 10 pacientes estudiados recibieron bolos de esteroides mensuales (1g iv/mes durante los tres primeros meses) de forma empírica con el fin de reducir el riesgo de reactivación de la enfermedad. Es de reseñar que no se objetivó rebrote ni reactivación clínica ni radiológica en ninguno de los pacientes.

Respecto al inicio del tratamiento con fingolimod, éste fue bien tolerado por 8 de las 10 pacientes, ya que 2 de ellas manifestaron astenia tras abandono del tratamiento con natalizumab.

4.3.3 CONTROL DE LA ENFERMEDAD TRAS EL CAMBIO DE TRATAMIENTO A FINGOLIMOD

En las siguientes líneas se describe el control de la enfermedad en referencia al control de los brotes clínicos y radiológicos, así como a la progresión de la discapacidad de los pacientes tras el cambio reciente de tratamiento. En este apartado es importante reseñar que el seguimiento de los pacientes es limitado, ya que todos los cambios de tratamiento a fingolimod se han realizado en los últimos 12 meses. Es por ello por lo que, en el momento actual, los datos clínico-radiológicos de los pacientes tienen una duración máxima de un año.

4.3.3.1 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO A LOS 6 MESES

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron un tiempo de seguimiento de tratamiento con fingolimod de al menos 6 meses. Durante estos primeros 6 meses, ninguno de los pacientes presentó brotes clínicos, actividad radiológica en RMN ni incremento de la discapacidad, evaluada por cambios en la escala EDSS.

4.3.3.2 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO A PARTIR DE LOS 6 MESES

En el momento de la realización del presente estudio, 8 de los 10 pacientes incluidos alcanzaban los 9 meses de tratamiento. En ninguno de ellos se evidenció una alteración en el control de la enfermedad en lo referente a la actividad clínica y radiológica. Respecto a la discapacidad, ésta se mantuvo estable en todos los pacientes a excepción de 1 que presentó un incremento en la discapacidad de 0,5 puntos en la escala EDSS.

5 de los 10 pacientes estudiados sobrepasaban los 9 meses de tratamiento con fingolimod. En ellos, no se objetivó reactivación de la enfermedad en forma de brotes ni de progresión radiológica.

En la siguiente tabla se muestra en número de brotes en relación con los años de seguimiento en cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, en cada uno de los distintos periodos de tratamiento.

TASA ANUALIZADA DE BROTES	Natalizumab pauta normal	Natalizumab pauta extendida	Fingolimod <6 meses	Fingolimod >6 meses
Paciente 1	0/2	0/7	0/0.5	0/0.75
Paciente 2	0/3	0/7	0/0.5	
Paciente 3	0/13	0/6	0/0.5	0/0.75
Paciente 4	0/1	0/7	0/0.5	
Paciente 5	0/3	0/7	0/0.5	
Paciente 6	0/4	1/1	0/0.5	0/0.75
Paciente 7	0/4	0/7	0/0.5	
Paciente 8	0/5	1/7	0/0.5	
Paciente 9	0/2	0/7	0/0.5	0/0.75
Paciente 10	0/1	0/7	0/0.5	0/0.75
Global	0/38	2/63	0/5	0/3.75

Figura 10. Tabla con la tasa anualizada de brotes en cada periodo de tratamiento.

A continuación, se presenta una tabla en la que se recogen la evolución de la discapacidad, medida por la puntuación en la escala EDSS para cada uno de los pacientes incluidos.

EDSS	Natalizumab pauta normal	Natalizumab pauta extendida	Fingolimod <6 meses	Fingolimod >6 meses
Paciente 1	2	2	2	2
Paciente 2	1	1	0	0,5
Paciente 3	1	1	1	1
Paciente 4	2.5	2.5	2	2
Paciente 5	2	2	2	2
Paciente 6	3.5	4	4	4
Paciente 7	4	4	6	6
Paciente 8	7	7	7.5	7.5
Paciente 9	1	1	1	1
Paciente 10	1.5	1.5	1.5	0.5

Figura 11. Tabla con la EDSS en cada periodo de tratamiento.

Seguidamente se representan dos diagramas de barras en los que se representa la tasa anualizada de brotes y la discapacidad para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio y los distintos periodos de tratamiento.

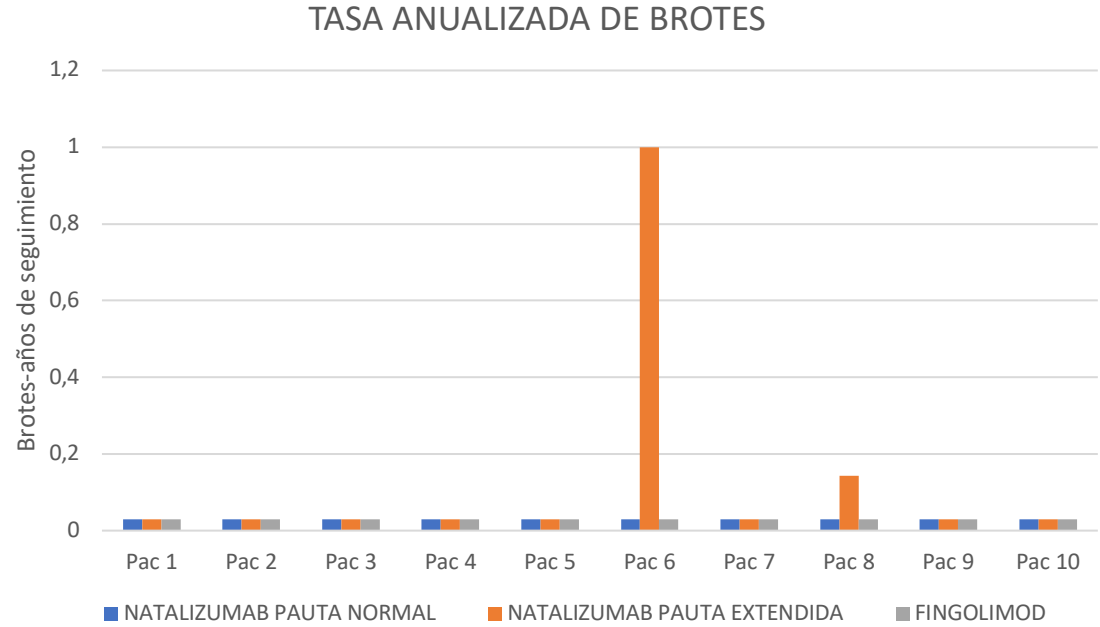


Figura 12. Representación de la tasa anualizada de brotes en cada periodo de tratamiento.

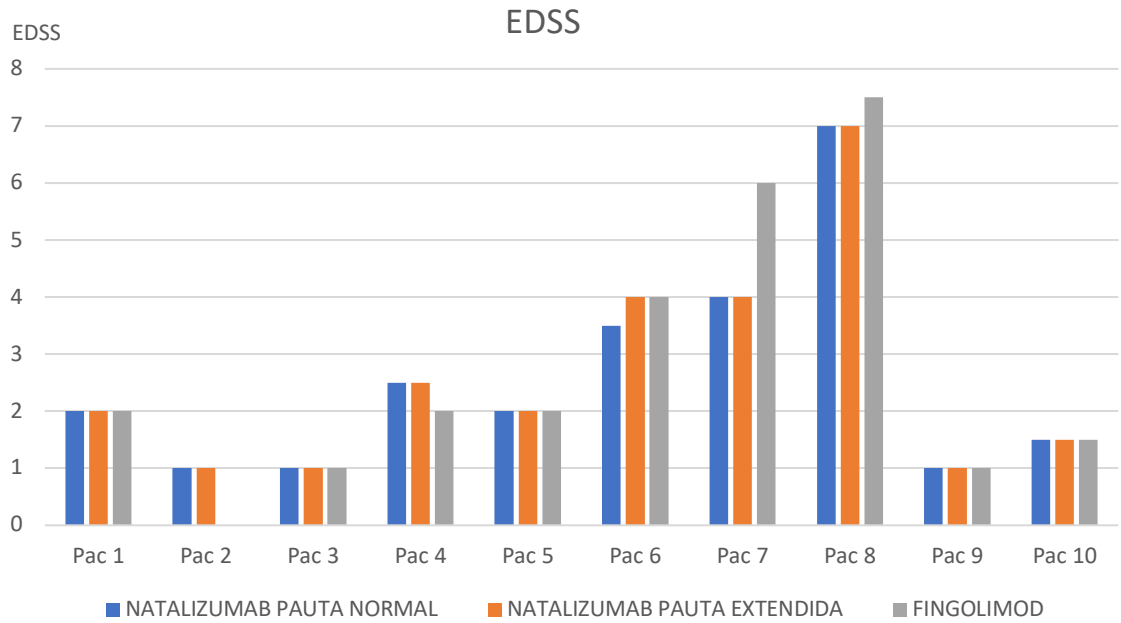


Figura 13. Representación de la EDSS en cada periodo de tratamiento.

4.3.4 EFECTOS SECUNDARIOS

Respecto a los efectos secundarios durante el tiempo de tratamiento con fingolimod hasta la realización del presente estudio no se evidenció ningún caso de LMP. Como único evento notable, es de destacar la aparición de una neoplasia de colon en una de las pacientes que obligó a la suspensión del tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la aparición de linfopenia y la alteración en las pruebas de función hepática. Es de destacar que, hasta el momento de la realización del presente estudio, ninguno de los pacientes presentó complicaciones oftalmológicas ni cutáneas.

4.3.4.1 LINFOPENIA

Antes de comenzar el tratamiento con fingolimod, la media de linfocitos en los 10 pacientes era de 2840/mm³ (desviación estándar de 1075/mm³). Durante los primeros tres meses de tratamiento, un total de 9 pacientes presentaron linfopenia leve, con un recuento linfocitario medio 1150/mm³ (desviación estándar 735/mm³).

Tras 3 meses de tratamiento, todos los pacientes estudiados presentaron una disminución significativa en la cifra de linfocitos (media 720/mm³, desviación estándar 364.54/mm³).

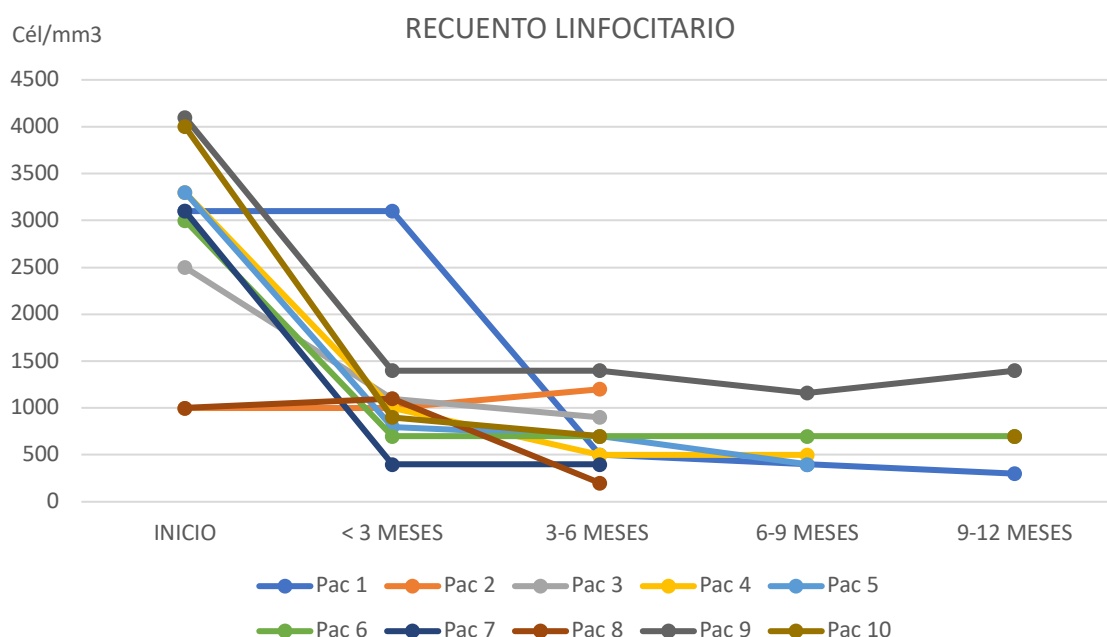


Figura 14. Recuento linfocitario durante el periodo en tratamiento con fingolimod.

4.3.4.2 ALTERACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

Las pruebas de función hepática permanecieron normales en todos los pacientes durante el primer trimestre de tratamiento con fingolimod. Una vez superado este periodo, 3 participantes presentaron una elevación de las enzimas hepáticas. De los 8 pacientes que superaron los 6 meses de tratamiento, 3 de ellos seguían presentando alteraciones analíticas. Es de destacar que todas las alteraciones en las enzimas hepáticas fueron de carácter leve y que no obligaron a la suspensión del tratamiento en ninguno de los pacientes estudiados.

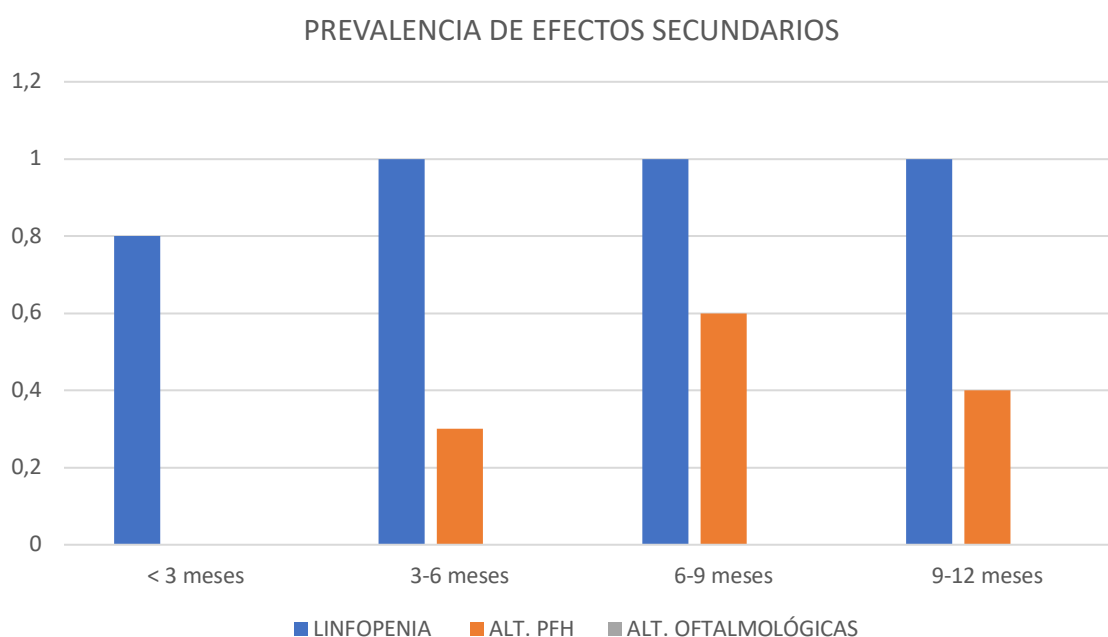


Figura 15. Prevalencia de efectos secundarios durante el periodo en tratamiento con fingolimod.

5. DISCUSIÓN

Entre los fármacos que modifican el curso de la EM se encuentra el natalizumab, un anticuerpo monoclonal contra la subunidad alfa-4 de las integrinas con una elevada eficacia en la reducción de la aparición de brotes clínicos, la actividad radiológica y la progresión de la discapacidad^{5,59}. Pese a ser un fármaco muy eficaz y generalmente bien tolerado, su asociación con la reactivación de la infección por el virus JC y el consecuente desarrollo de LMP limita su uso. El riesgo de esta complicación aumenta con la dosis acumulada de fármaco y el tiempo de exposición al mismo⁸⁰⁻⁸⁴, por lo que entre las estrategias destinadas a reducirlo se encuentran la suspensión transitoria del natalizumab, el cambio a otras terapias modificadoras de enfermedad de alta actividad y la prolongación de su intervalo de administración.

La suspensión del natalizumab durante tres o cuatro meses tras un año de tratamiento puede ocasionar un aumento de la actividad de la enfermedad, alcanzando niveles similares a los existentes previo inicio del tratamiento, y la aparición de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, por lo que no se recomienda de forma rutinaria⁸⁹. Este aumento de actividad alcanza su máxima incidencia a los cuatro meses de la última infusión⁸⁷, relacionándose tanto en frecuencia como en intensidad con los niveles de actividad existentes antes del inicio del tratamiento. Esto se vio reflejado en los pacientes que formaban parte de los ensayos controlados del natalizumab tras su retirada del mercado por la detección de los primeros casos de LMP. La actividad de la enfermedad alcanzó niveles pretratamiento entre los cuatro y siete meses posteriores, aumentando la reducción absoluta de riesgo de 0.27 durante el tratamiento a 1.56 tras la discontinuación de este en los pacientes con mayor actividad previo inicio del natalizumab⁹⁴.

En los últimos años está cobrando una relevancia creciente como método de reducción del riesgo de LMP el empleo de una pauta extendida, aumentando el intervalo de administración de las perfusiones de las 4 semanas habituales a 8 semanas. Esta estrategia permite alcanzar unos niveles de saturación de los receptores de la integrina-alfa 4 suficientes para mantener la eficacia del tratamiento permitiendo un restablecimiento parcial de la vigilancia inmune del SNC⁹¹.

Un estudio multicéntrico retrospectivo de 9 centros estadounidenses comparó los resultados obtenidos en 1099 pacientes con terapia normal y 905 pacientes que, tras haber recibido una pauta estándar durante al menos 6 meses, se encontraban en tratamiento con una pauta extendida. Tras el análisis preliminar de los resultados, los autores concluyeron que no existían diferencias significativas en términos de brotes clínicos ni de actividad radiológica entre ambas pautas de tratamiento.⁹⁰

Este mismo grupo, a partir de una cohorte de 1472 pacientes obtuvo una incidencia acumulada de LMP de 6 casos en 3064.2 pacientes-año entre los pacientes tratados en pauta normal frente a la ausencia de casos en pauta extendida durante un total de 2292.2 pacientes-año ($p=0.07$) (Zhovtis and Ryerson, 2017). Estos resultados fueron considerados especialmente relevantes debido a que el segundo grupo que recibió tratamiento con la pauta extendida presentaba a priori un mayor riesgo de LMP (mayor índice de anticuerpos frente al virus JC y mayor proporción de pacientes con una

duración de la enfermedad superior a dos años y uso previo de inmunosupresores). Por lo tanto, a pesar de que actualmente no se ha demostrado y son necesarios ensayos clínicos prospectivos, los resultados provenientes de análisis de cohortes en la práctica clínica habitual son altamente sugestivos de una reducción del riesgo de LMP con esta pauta.

En este trabajo describimos una cohorte de 10 pacientes con EM RR que, tras permanecer una media de tres años en tratamiento con natalizumab en dosificación estándar, adoptaron con el objetivo de reducir el riesgo de esta complicación una administración en pauta extendida, en la que permanecieron una media de 6,3 años. Durante el periodo de tiempo en tratamiento con esta posología tan solo dos pacientes presentaron brotes clínicos, siendo la tasa anualizada de brotes de 1 y de 0,14 para cada uno de ellos, manteniéndose en el resto de los casos un completo control de la enfermedad (tasa anualizada de brotes global de 0,03). En cuanto a la progresión de la discapacidad con la escala EDSS, la mediana permaneció estable en ambas posologías, con un rango intercuartílico de 1-3 durante el tratamiento en pauta normal y de 1-3.5 en pauta extendida. Debido al elevado riesgo de LMP que subyace al tratamiento prolongado con natalizumab y a un elevado índice de anticuerpos frente al virus responsable de tal complicación, y teniendo en consideración el buen control de la enfermedad, se acuerda con estos pacientes un cambio de tratamiento a otro fármaco modificador de la enfermedad que conllevara un menor riesgo de LMP.

Diversos estudios han abordado el cambio de tratamiento de natalizumab a otros fármacos modificadores de la enfermedad de segunda línea, siendo la alternativa con la que se tiene una mayor experiencia el fingolimod, fármaco oral de alta actividad con bajo riesgo de LMP (0.069/1000) (Berger et al., 2018; Berger, 2017)⁹⁵. Estos estudios se han centrado fundamentalmente en la necesidad de establecer una duración del periodo de lavado que permita mantener el control de la actividad de la enfermedad sin inducir estados de inmunosupresión severos que favorezcan la aparición de infecciones oportunistas. Pese a que no se ha alcanzado un consenso al respecto, actualmente se recomienda un periodo de lavado de entre cuatro y doce semanas, individualizándose en cada paciente en función de su enfermedad y sus riesgos.

Los pacientes analizados en el presente estudio contaron con un periodo de lavado de en torno a seis semanas, una duración ligeramente inferior a la empleada habitualmente. A diferencia de los trabajos publicados previamente en la literatura, ninguno de los participantes presentó indicios de reactivación de la enfermedad durante el cambio de tratamiento, lo que puede deberse al tratamiento coadyuvante con bolos de esteroides endovenosos o al tratamiento previo con natalizumab en pauta extendida. Actualmente se piensa que el uso empírico de esteroides puede reducir la tasa de rebrote al disminuir la inflamación del sistema nervioso central⁹⁰, aunque su uso no se encuentra estandarizado y no existen ensayos clínicos avalen tal efecto. La mayoría de los participantes de este estudio recibieron bolos mensuales de esteroides durante los primeros tres meses, periodo con mayor incidencia de reactivación de la enfermedad tras el abandono de natalizumab. Por otro lado, los pacientes se encontraban previamente en tratamiento con una pauta extendida, recibiendo infusiones de natalizumab con una periodicidad de ocho semanas, por lo que el inicio de tratamiento

con fingolimod tras un periodo de seis semanas desde la última dosis de natalizumab pudo reducir notablemente el riesgo de rebrote.

Los trabajos publicados disponibles hasta la fecha sobre el cambio de tratamiento de natalizumab a fingolimod se han llevado a cabo en pacientes en tratamiento con natalizumab en pauta estándar, sin haberse publicado ningún estudio que parta de una dosificación extendida de dicho fármaco debido a la reciente introducción de esta táctica en la práctica clínica.

Entre los estudios realizados en pacientes que cambian de tratamiento de natalizumab en pauta normal a fingolimod destaca el estudio TOFINGO, un estudio multicéntrico prospectivo en el que participaron 142 pacientes con EMRR en tratamiento con natalizumab en los que, bien por un riesgo elevado de LMP, presencia de autoanticuerpos frente a natalizumab o reacciones adversas, se decide el cambio de tratamiento a fingolimod. Para el análisis estadístico, se estratificaron los pacientes en tres grupos distintos en función de la duración del periodo de lavado (8, 12 y 16 semanas). Los investigadores hallaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes con un periodo de lavado de 8 semanas frente a los grupos con un periodo de lavado de mayor duración a nivel de la reactivación clínica y de la presencia de actividad radiológica en las pruebas de imagen, aumentando esta última al alargar el periodo de lavado. Sin embargo, no se encontraron diferencias clínicas trascendentales en lo relativo a la aparición de efectos adversos, sin haberse observado en ningún caso un aumento del riesgo de LMP o de infecciones oportunistas severas⁹². Estos hallazgos son compatibles con datos observacionales del registro Base de EM (Jokubaitis et al., 2014) y de un registro italiano (Iaffaldano et al., 2015) que asociaban periodos de lavado prolongados con un mayor riesgo de actividad de la enfermedad⁹⁰.

Otros estudios menores (Y. Naegelin, M. Rasenack, M. Andelova et al., 2018) sugieren que un periodo de lavado de 4 semanas puede reducir el riesgo de reactivación de la enfermedad, logrando un menor número de recurrencias tras un periodo observacional de dos años⁹⁵. Pese a que estos datos son compatibles con las características farmacodinámicas de ambos tratamientos modificadores de la enfermedad, se requieren otros estudios para confirmarlos.

Existe un amplio consenso acerca de la relación entre periodos de lavado cortos y un menor riesgo de reactivación de la actividad inflamatoria, siendo la duración de este periodo de lavado entre los fármacos modificadores de la enfermedad el principal factor determinante en el riesgo de reactivación de esta más allá del tratamiento coadyuvante con esteroides.⁹²

Uno de los factores propuestos como posibles predictores del riesgo de reactivación de la enfermedad tras el cambio de tratamiento es el número de recaídas en el año anterior al cese del natalizumab. Datos del registro Base de EM y el registro italiano (Jokubaitis et al., 2014; Iaffaldano et al., 2015) identificaron la presencia de actividad en el año previo al abandono de natalizumab como un factor de riesgo de rebrote tras el cambio. Esto apoya los resultados de uno de los estudios recientemente comentados (Y. Naegelin, M. Rasenack, M. Andelova et al., 2018), que describe un riesgo de rebrote a las cincuenta y seis semanas cuatro veces superior en pacientes con rebrotes en el año

previo (HR 3.91). Estos hallazgos son altamente sugerentes del papel predictor del control de la actividad antes del tratamiento en el riesgo de rebrote tras el cambio, aunque se requieren estudios que confirmen tales resultados.⁹⁵

En la cohorte de pacientes estudiada en este trabajo, en la que se recurre en la mayoría de los casos a un periodo de lavado inferior a ocho semanas, el cambio de tratamiento se produce en los doce meses previos a la recogida de datos. Pese a la limitación que supone la breve duración del seguimiento y la necesidad de su prolongación para poder establecer conclusiones acerca de la efectividad de dicho cambio, tras una media de nueve meses de seguimiento pueden extraerse una serie de reflexiones acerca de determinados aspectos.

En relación con los participantes, se trata de pacientes con EMRR que han permanecido una media de tres años en tratamiento con natalizumab, con el que han mantenido, a excepción de un caso, un control completo de la enfermedad. Esto último, sumado a un riesgo elevado de LMP, motiva la prolongación del intervalo de administración del fármaco, pauta con la permanecen una media de seis años. En este sentido, el óptimo control de la actividad inflamatoria previa al cambio y la adopción de una pauta extendida aparecen como factores predictores importantes de la ausencia de reactivación de la enfermedad tras el cambio de tratamiento a fingolimod. Como ya se ha comentado previamente, consideramos la brevedad del periodo de lavado y la administración coadyuvante de bolos de esteroides en los momentos de mayor incidencia de reactivación de la enfermedad factores determinantes en la prevención de la misma. La suma de estos elementos, con especial hincapié en la adopción de una pauta extendida de natalizumab, justifica la baja tasa de rebrote en comparación con los estudios disponibles hasta la actualidad.

Los resultados obtenidos con esta cohorte de pacientes durante el primer año tras la última infusión de natalizumab revelan un buen control de la enfermedad, con ausencia de actividad a nivel tanto clínico como radiológico y de progresión de la discapacidad. Estos hallazgos discrepan de los reportados por otros estudios de la literatura, en los que se describen tasas muy superiores de rebrotes clínicos, actividad radiológica y progresión de la discapacidad. Estos datos, además de sugerir el uso de fingolimod como una alternativa segura de desescalado en pacientes con EMRR en alto riesgo de LMP secundario a un tratamiento prolongado con natalizumab, señalan la pauta extendida como un factor predictor del buen control de la enfermedad tras el cambio de tratamiento. Pese a que estos resultados se encuentran limitados por la breve duración del seguimiento de estos pacientes, siendo por tanto necesaria su extensión y aumentar el tamaño muestral antes de extraer resultados concluyentes, apoyan el cambio de tratamiento a fingolimod en pacientes en tratamiento con natalizumab en pauta extendida con alto riesgo de LMP.

En cuanto a los efectos secundarios, hasta el momento de la recogida de datos no se evidenciaron reacciones adversas graves en ninguno de los pacientes. Durante el seguimiento se mantuvo un screening intensivo de LMP que incluía tanto visitas clínicas periódicas como pruebas de imagen bianuales, sin hallarse indicios de esta complicación en ninguno de los pacientes. De forma secundaria a su mecanismo de acción, tras los primeros meses de tratamiento con fingolimod los pacientes presentaron un grado leve

o moderado de linfopenia, manteniendo siempre valores superiores a 300 linfocitos/ml y sin acompañarse en ninguno de los participantes de infecciones asociadas a inmunosupresión. Una pequeña proporción de los participantes presentó alteraciones en las pruebas de función hepática de carácter leve y transitorio, con tendencia a la resolución en los meses siguientes. En una de las participantes se diagnosticó una neoplasia de colon durante el tratamiento con fingolimod, aunque los antecedentes neoplásicos de la paciente y la duración del periodo con fingolimod desestiman la relación de la neoplasia con el cambio de tratamiento.

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio en evaluar la eficacia del cambio de tratamiento de natalizumab en pauta extendida a fingolimod, lo que a nuestro criterio le confiere una elevada importancia clínica. En este punto, es necesario resaltar que los participantes de este estudio contaban con una edad media próxima a los 51 años, lo que dista de forma llamativa del rango de edad que presentan habitualmente los participantes de ensayos clínicos. Pese a que este elevado valor no supone una limitación per sé y refleja de forma más fidedigna las características de los pacientes de una consulta en la práctica clínica real, podría ser sugestiva de una enfermedad menos agresiva, de menor actividad inflamatoria, y, por tanto, sesgar los resultados. Esta limitación obliga a valorar con cautela los resultados del estudio hasta su validación en futuros ensayos clínicos.

En cuanto al diseño del estudio, las principales limitaciones recaen en el reducido tamaño muestral y en la breve duración del periodo de seguimiento. Dado que el cambio de tratamiento de natalizumab en pauta extendida a fingolimod se ha llevado a cabo en los doce meses previos al momento de la recogida de información, el estudio puede valorar la aparición de rebrotes tempranos de la actividad de la enfermedad, pero no efectos que requieran un mayor tiempo de evolución, como son la progresión de la discapacidad o la aparición de brotes a más largo plazo. Esta situación puede subsanarse con un seguimiento más prolongado de esta cohorte de pacientes.

6. CONCLUSIONES

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central que habitualmente debuta en forma de brotes hasta adoptar una forma progresiva caracterizada por una evolución continua de los síntomas y un aumento gradual de la discapacidad neurológica.
- El tratamiento temprano con agentes modificadores de la enfermedad reduce la tasa de recaídas, enlentece el acúmulo de lesiones cerebrales en las pruebas de neuroimagen y disminuye el riesgo de progresión a largo plazo.
- Entre los fármacos de alta actividad se encuentra el natalizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina $\alpha 4\beta 1$ que reduce las recaídas y previene la aparición de lesiones nuevas o crecientes en las pruebas de imagen y la progresión de la discapacidad. Sin embargo, su uso a largo plazo está condicionado por su asociación con un riesgo elevado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Existen distintas estrategias destinadas a reducir el riesgo de LMP en los pacientes tratados con natalizumab, entre las que destacan la prolongación del intervalo de administración y el cambio a otras terapias de alta actividad.
- La alternativa al natalizumab con la que se tiene una mayor experiencia es el fingolimod, un antagonista de los receptores S1P. Hasta la fecha, los cambios de tratamiento de natalizumab en pauta estándar a fingolimod revelan tasas elevadas de reactivación de la enfermedad durante el mismo.
- El presente estudio describe una cohorte de 10 pacientes con EM-RR en los que el desescalado a fingolimod se efectúa partiendo de natalizumab en pauta extendida (infusiones cada 8 semanas). En este caso, ninguno de los participantes presentó indicios de reactivación de la enfermedad ni reacciones adversas graves durante el cambio de tratamiento.
- El tratamiento con fingolimod fue bien tolerado y no se asoció con reacciones adversas relevantes achacables al fármaco que obligasen a su suspensión.
- Futuros estudios que incluyan un mayor tamaño muestral y un periodo de seguimiento más prolongado son necesarios para validar estos hallazgos y obtener resultados concluyentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011; 29:207.
2. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71:129.
3. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet* 2005; 37:1108.
4. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7:268.
5. Zarranz, J. (2013). *Neurología*. 5th ed. Barcelona, España: Elsevier.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83:278.
7. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl:S6.
8. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131:808.
9. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:944.
10. Gajofatto A, Monaco S, Fiorini M, et al. Assessment of outcome predictors in first-episode acute myelitis: a retrospective study of 53 cases. *Arch Neurol* 2010; 67:724.
11. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One* 2014; 9:e90509.
12. Yamout B, Al Khawajah M. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 17:234.
13. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129:595.
14. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2016; 80:89.
15. MacKenzie-Graham A, Kurth F, Itoh Y, et al. Disability-Specific Atlases of Gray Matter Loss in Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2016; 73:944.
16. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444.

17. Swanton J, Fernando K, Miller D. Early prognosis of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122:371.
18. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:324.
19. Bradley Daroff R, Jankovic J, Mazziotta J, Pomeroy S. *Bradley's neurology in clinical practice*. 7th ed. Elsevier; 2015.
20. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 4:1100.
21. Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10 Suppl 1:S8.
22. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002; 6:1.
23. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:909.
24. Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Kaufhold F, Kadas EM, Petzold A, et al. Optical coherence tomography reveals distinct patterns of retinal damage in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *PLoS One*. 2013;8:e66151.
25. Britze J, Frederiksen J. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye*. 2018;32(5):884-888.
26. Knier B, Leppenietier G, Wetzlmair C, Aly L, Hoshi M-M, Pernpeintner V, et al. Association of retinal architecture, intra- thecal immunity, and clinical course in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017;74:847.
27. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int*. 2012;2012:1–10.
28. Kupersmith MJ, Kaufman D, Paty DW, et al. Megadose corticosteroids in multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44:1.
29. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD006921.
30. Cortese I, Chaudhry V, So YT, 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.

31. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90:777.
32. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24:96.
33. Capra R, Cordioli C, Rasia S, et al. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Mult Scler* 2017; :1352458516687402.
34. Beiki O, Frumento P, Bottai M, et al. Changes in the Risk of Reaching Multiple Sclerosis Disability Milestones In Recent Decades: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Sweden. *JAMA Neurol* 2019; 76:665.
35. FDA approves new oral drug to treat multiple sclerosis. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm634469.htm> (Accessed on April 02, 2019).
36. Prescribing information Mavenclad (cladribine) tablets. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022561s000lbl.pdf (Accessed on April 04, 2019)
37. FDA approves new drug to treat multiple sclerosis. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm549325.htm> (Accessed on March 30, 2017).
38. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37:394.
39. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, et al. Assessing response to interferon- β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology* 2016; 87:134.
40. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial. *Neurology* 2012; 78:1315.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. 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.
45. Ekstein D, Linetsky E, Abramsky O, Karussis D. Polyneuropathy associated with interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65:456.
46. Hunt D, Kavanagh D, Drummond I, et al. Thrombotic microangiopathy associated with interferon beta. *N Engl J Med* 2014; 370:1270.
47. Olea T, Díaz-Mancebo R, Picazo ML, et al. Thrombotic microangiopathy associated with use of interferon-beta. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2012; 5:97.
48. Kavanagh D, McGlasson S, Jury A, et al. Type I interferon causes thrombotic microangiopathy by a dose-dependent toxic effect on the microvasculature. *Blood* 2016; 128:2824.
49. 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.
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 U S A* 2004; 101 Suppl 2:14593.
51. Subramaniam K, Pavli P, Llewellyn H, Chitturi S. Glatiramer acetate induced hepatotoxicity. *Curr Drug Saf* 2012; 7:186.
52. Makhani N, Ngan BY, Kamath BM, Yeh EA. Glatiramer acetate-induced acute hepatotoxicity in an adolescent with MS. *Neurology* 2013; 81:850.
53. Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015; 372:1476.
54. Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW, et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015; 372:1474.
55. Bartsch T, Rempe T, Wrede A, et al. Progressive neurologic dysfunction in a psoriasis patient treated with dimethyl fumarate. *Ann Neurol* 2015; 78:501.
56. Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P, et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: How does lymphopenia matter? *Neurology* 2016; 87:440.
57. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1293.

58. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016; 86:920.
59. Rudick RA, Miller D, Hass S, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol* 2007; 62:335.
60. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti- natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007; 69:1391.
61. FDA approves new drug to treat multiple sclerosis. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm549325.htm> (Accessed on March 30, 2017).
62. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci* 2015; 16:16414.
63. 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.
64. 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* 2012; 380:1829.
65. FDA warns about rare but serious risks of stroke and blood vessel wall tears with multiple sclerosis drug Lemtrada (alemtuzumab). <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm624247.htm> (Accessed on November 29, 2018).
66. European Medicines Agency. Use of multiple sclerosis medicine Lemtrada restricted while EMA review is ongoing. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada> (Accessed on May 05, 2019).
67. Azevedo CJ, Kutz C, Dix A, et al. Intracerebral haemorrhage during alemtuzumab administration. *Lancet Neurol* 2019; 18:329.
68. FDA approves new oral treatment for multiple sclerosis. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm634837.htm> (Accessed on April 03, 2019).
69. Prescribing information Mavenclad (cladribine) tablets. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022561s000lbl.pdf (Accessed on April 04, 2019).
70. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84:1582.

71. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:387.
72. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:402.
73. Jain N, Bhatti MT. Fingolimod-associated macular edema: incidence, detection, and management. *Neurology* 2012; 78:672.
74. Fragoso YD. Multiple sclerosis treatment with fingolimod: profile of non-cardiologic adverse events. *Acta Neurol Belg* 2017; 117:821.
75. Gilenya medication guide. Novartis Pharmaceuticals Corporation. https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/gilenya_pmg.pdf (Accessed on October 31, 2018).
76. Gilenya label - package insert. U.S. Food & Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022527s027lbl.pdf (Accessed on October 31, 2018)
77. Gómez González M, Pérez Gracia M, Rodríguez Iglesias M, González J, Sánchez M, Díaz M et al. Leucoencefalopatía multifocal progresiva: desde el origen a 2008. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2009;10(3):91-99.
78. Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6:431.
79. Ransohoff RM. Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356:2622.
80. Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011; 10:745.
81. Fox RJ, Rudick RA. Risk stratification and patient counseling for natalizumab in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 78:436.
82. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366:1870.
83. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:117.
84. Berger JR, Fox RJ. Reassessing the risk of natalizumab-associated PML. *J Neurovirol* 2016; 22:533.
85. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, et al. Natalizumab-associated PML: Challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology* 2017; 88:1197.

86. 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.
87. Berger JR, Centonze D, Comi G, et al. Considerations on discontinuing natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68:409.
88. Stüve O, Cravens PD, Frohman EM, et al. Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy. *Neurology* 2009; 72:396.
89. Killestein J, Vennegoor A, Strijbis EM, et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann Neurol* 2010; 68:392.
90. Yamout B, Sahraian M, Ayoubi N, Tamim H, Nicolas J, Khoury S et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;24:113-116.
91. Ryerson L, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger R et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019;:10.1212/WNL.0000000000008243.
92. Kappos L, Radue EW, Comi G, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RMS. *Neurology* 2015; 85:29.
93. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 2018; 90:e1815.
94. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76; 1858.
95. Naegelin Y, Rasenack M, Andelova M, Von Felten S, Fischer-Barnicol B, Amann M et al. Shortening the washout to 4 weeks when switching from natalizumab to fingolimod and risk of disease reactivation in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;25:14-20.

AGRADECIMIENTOS

Finalizo mi trabajo de fin de grado tras un periodo de ocho meses con un apartado de agradecimientos dirigido a todas aquellas personas que me han ayudado y apoyado durante este proceso.

En primer lugar, a mis tutores del TFG, Dr Javier Riancho Zarrabeitia y Dra Ana Santurtún Zarrabeitia, por enfocar el proyecto, guiarme durante la redacción del trabajo y por su energía, estímulo y apoyo durante esta fase.

A los profesores de la asignatura de Neurología, especialmente al Dr Jon Infante Ceberio y la Dra María José Sedano Tous, por inculcar mi interés en esta especialidad y brindarme los conocimientos básicos necesarios para comprender este proyecto.

A los profesionales del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, destacando al Dr Vicente González Quintanilla y al Dr Fernando Ortega Valin, por su paciencia y dedicación durante mi periodo de prácticas en este servicio.

A la Universidad de Cantabria por facilitarme el acceso a los medios necesarios para su realización.

A los investigadores que han invertido su tiempo y esfuerzo en el estudio de esta patología, con especial énfasis en el grupo de estudio TOFINGO al que se hace referencia en numerosas ocasiones a lo largo del trabajo.

Finalmente, a mis familiares y amigos por el apoyo moral brindado a lo largo de todo el Grado.