



Sección III: introducción

Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple

Disease-modifying therapies in multiple sclerosis

Dr. Noel Isaías Plascencia-Álvarez

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Citar como: Plascencia-Álvarez NI. Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 62-66. <https://dx.doi.org/10.35366/113409>

Como hemos comentado desde el inicio de este documento, la esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente del sistema nervioso central,¹ en la que el daño neurológico es de origen inmunológico y degenerativo y precede al inicio de los síntomas clínicos.² El tratamiento modificador de esta enfermedad ha progresado rápidamente, ya que desde 1993 cuando se inició el uso del primer interferón beta, ya existen 18 medicamentos con diferentes mecanismos de acción aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicina.

Esta variedad de tratamientos ofrece alternativas para las personas con este padecimiento, pero puede dificultar la elección del mismo en la práctica clínica.³

Actualmente existen dos maneras de iniciar el tratamiento de la EM: el escalonado, que consiste en indicar un tratamiento de eficacia media y en caso de presentar falla de respuesta, cambiar por uno de eficacia alta. La segunda es iniciar desde un principio con uno de alta eficacia de acuerdo con los riesgos individuales del paciente, en la posibilidad de progresión de la enfermedad y en evaluar los riesgos de efectos secundarios contra la eficacia.

El elegir un tratamiento escalonado tiene la ventaja de disminuir el riesgo de efectos secundarios, pero tiene el inconveniente de que en caso de que no funcione, se incremente el número de lesiones y la discapacidad asociada.

El daño neurológico inicia en estadios muy tempranos de la enfermedad, antes de que se den las manifestaciones clínicas, aseveraciones que se basan en la detección de neurofilamentos años antes de iniciados los síntomas⁴ y en la presencia de atrofia cerebral en individuos con síndrome radiológico aislado⁵ y con síndrome clínico aislado.⁶ El tratamiento debe estar encaminado a evitar el daño inmunológico lo más tempranamente posible, para minimizar el daño al sistema nervioso central y a la identificación de factores de pronóstico que nos permita tomar una mejor decisión acerca del tratamiento con el cual iniciar; en este contexto debe considerarse que no se puede predecir con certeza cuál será el pronóstico y la respuesta al tratamiento al inicio de la enfermedad en cada paciente en particular.⁷ Existe al menos un estudio prospectivo, aleatorizado, que se encuentra en proceso con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento de alta eficacia vs el tratamiento escalonado,⁸ y cuyos resultados nos ayudarán a tomar mejores decisiones terapéuticas.

Actualmente, la decisión acerca de cómo iniciar el tratamiento se basa en tres puntos clave que a continuación se enumeran:

1. Establecer el diagnóstico y el pronóstico.
2. Dar el tratamiento con base en el riesgo/beneficio y las preferencias del paciente.
3. Evaluar tempranamente la respuesta al tratamiento y, si es necesario, cambiar de terapia.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Noel Isaías Plascencia Álvarez
E-mail: noelplascencia@yahoo.com.mx



Dentro de los factores de mal pronóstico se encuentran la forma primaria progresiva,⁹ el inicio en la edad adulta mediana,¹⁰ el sexo masculino,^{10,11} la raza no caucásica,^{9,12,13} baja concentración de 5-hidroxivitamina D,¹⁴ una alta carga de comorbilidades,¹⁵ tres o más recaídas en los primeros dos años de la enfermedad,¹⁶ alta carga lesional y la presencia de atrofia cerebral en las imágenes por resonancia magnética (IRM),¹⁷ presencia de bandas oligoclonales¹⁸ y de neurofilamentos de cadena ligera¹⁹ en el líquido cefalorraquídeo, así como el adelgazamiento de las fibras nerviosas retinianas medidas por tomografía de coherencia óptica (OCT) (*Tabla 1*).²⁰

La selección del tratamiento es influida por diversos factores, que incluyen los relacionados con el paciente y los relacionados al tratamiento (*Tabla 2*). El tomarlos en consideración es de suma importancia para decidir si se inicia una terapia escalonada o con un medicamento de alta eficacia.^{21,22}

El tratamiento debe ser lo más personalizado posible, tratando de cumplir con las necesidades del paciente, facilitar el cumplimiento y de esta manera lograr el objetivo de evitar el acúmulo de lesiones y de manifestaciones clínicas que conlleven a detrimento en la calidad de vida.

Recomendaciones generales del tratamiento:

1. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible.
2. En cuanto se compruebe el diagnóstico de esclerosis múltiple ya sea el tipo recurrente, primaria progresiva o secundaria progresiva.
3. Tras un primer evento clínico (CIS) con lesiones sugestivas de esclerosis múltiple en el estudio de IRM.

4. El tratamiento debe continuarse por tiempo indefinido.

Criterios para cambio de tratamiento:

1. La presencia de una sola recaída no justifica un cambio de tratamiento.
2. La presencia de una recaída que implique un aumento en EDSS, independientemente de si es completa o parcial la recuperación del paciente, puede justificar un cambio de tratamiento.
3. La presencia de actividad en la IRM como nuevas lesiones captantes con gadolinio, sin recaídas ni aumento del EDSS.
4. Actividad clínica o de resonancia magnética durante más de un año después del inicio del tratamiento, sin cambios en el EDSS, puede justificar un cambio de tratamiento (considerando siempre las lesiones de IRM o gravedad de las recaídas, independientemente de la recuperación total o parcial).
5. Progresión de la discapacidad (definida por los criterios de Lorscheider J y colaboradores en 2016, es decir, un cambio de ≥ 1.0 puntos cuando $EDSS \leq 5.5$ o un cambio de al menos 0.5 puntos si $EDSS \geq 6$), sin recaídas ni lesiones en RM, puede justificar un cambio de tratamiento.
6. Los problemas de seguridad (efectos adversos, toxicidad, anomalías en los exámenes de laboratorio) y la falta de tolerabilidad del medicamento pueden justificar un cambio de tratamiento.
7. El deseo de embarazo puede justificar un cambio de tratamiento.
8. La falta de un seguimiento adecuado justifica un cambio de tratamiento.

Tabla 1: Factores de mal pronóstico en la esclerosis múltiple.

Demográficos y ambientales	Clínicos	IRM	Otros
Inicio en la edad adulta mediana	Forma primaria progresiva	Alto número de lesiones en el T2	Presencia de bandas oligoclonales en el LCR
Sexo masculino	Alta frecuencia de recaídas	Alto volumen de las lesiones en el T2	Niveles altos de neurofilamentos de cadena ligera en sangre y LCR
Raza no caucásica	Intervalo corto entre la primera y segunda recaída	Lesiones que refuerzan con el gadolinio	Adelgazamiento de las fibras retinianas detectado por tomografía de coherencia óptica
Bajos niveles de vitamina D	Inicio en médula espinal, tallo cerebral y cerebelo	Presencia de lesiones infratentoriales	
Comorbilidades crónicas	EDSS elevado al momento del diagnóstico	Presencia de lesiones en la médula espinal	
	Inicio polisintomático	Atrofia de los hemisferios cerebrales	
	Déficit cognitivo temprano	Atrofia de la sustancia gris	

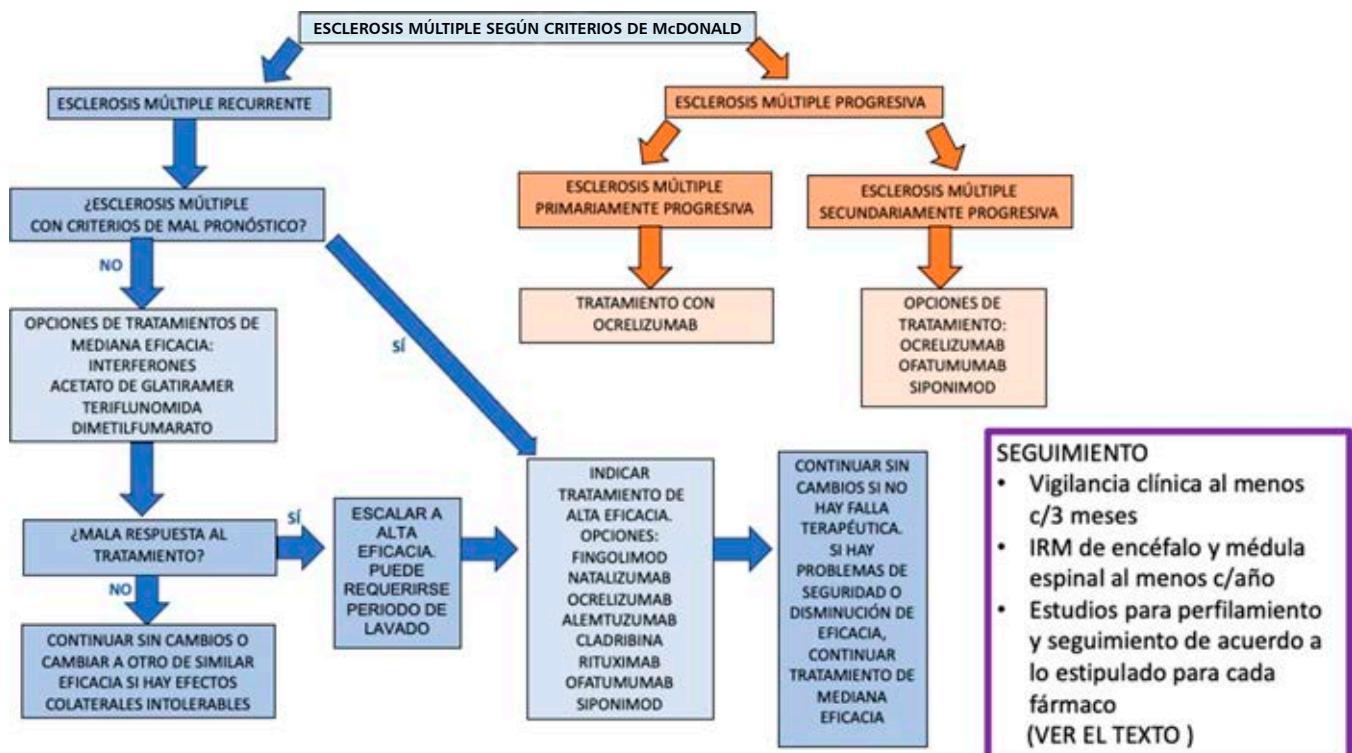
IRM = imagen por resonancia magnética. LCR = líquido cefalorraquídeo. EDSS = escala de discapacidad expandida.

Tabla 2: Factores que influyen la decisión del tratamiento.²¹

Factores relacionados con el paciente	Factores relacionados con el tratamiento
Factores pronósticos	Eficacia
Comorbilidades	Seguridad
Embarazo	Costo
Preferencias sobre el tipo de tratamiento	Vía de administración
	Frecuencia de dosis
	Frecuencia del monitoreo
	Frecuencia del monitoreo

Tabla 3: Medicamentos de eficacia media disponibles en México.

Injectables	Orales
Interferón beta 1a	Teriflunomida
Interferón beta 1b	Dimetilfumarato
Acetato de glatiramer	

**Figura 1:** Algoritmo para el tratamiento modificador de enfermedad.

Los criterios de **falla a tratamiento** son los siguientes:²³

1. Más de una recaída en el primer año de tratamiento.
2. Brote severo con recuperación incompleta a los seis meses.
3. Evidencia de deterioro funcional.
4. Aumento del tiempo para caminata de 7.5 metros igual o superior a 100% a los seis meses del tratamiento.
5. Dos o más lesiones nuevas o en aumento, o con captación de gadolinio.
6. Aumento de la carga lesional en T2 y FLAIR.

Tratamiento escalonado. Si se opta por el tratamiento escalonado debe iniciarse con alguno de eficacia moderada (*Tabla 3*).

Recomendaciones sobre el uso de las terapias de alta efectividad:²¹

1. Si el paciente tiene anticuerpos positivos vs el virus JC no usar natalizumab.
2. Si el paciente tiene una enfermedad muy activa y se requiere de un tratamiento de inducción usar alemtuzumab o cladribina.
3. Si tiene una historia de baja adherencia al tratamiento usar natalizumab u ocrelizumab.
4. Si se requiere un tratamiento de muy alta eficacia usar natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab, ofatumumab o cladribina.
5. Si se prefiere un tratamiento oral usar fingolimod o cladribina.

6. Si se planea un embarazo usar alemtuzumab, cladribina o natalizumab.

Presentamos un algoritmo para tomar la decisión de cómo iniciar y continuar el tratamiento (*Figura 1*).

Con la finalidad de hacer la mejor elección y, si es necesario, cambiar de medicamento hacerlo correctamente, es muy útil conocer las características de los medicamentos, el tipo de compuesto, la presentación, la vía de administración, realizar vigilancia de riesgos y llevar a cabo una adecuada metodología de lavado si el tratamiento lo requiere, por lo que a continuación se presenta la revisión de las características de cada uno de los tratamientos, a consultar cuando se elige el tratamiento. Se presentan los siguientes medicamentos: interferones, acetato de glatiramero, mitoxantrona, fingolimod, teriflunomida, dimetilfumarato, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina, rituximab, ofatumumab y siponimod.

REFERENCIAS

1. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017; 16 (11): 877-897.
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 378: 169-180.
3. Marziniak M, Ghorab K, Kozubski W, Pfleger C, Sousa L, Vernon K, et al. Variations in multiple sclerosis practice within Europe - is it time for a new treatment guideline? *Mult Scler Relat Disord*. 2016; 8: 35-44.
4. Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, Barro C, Healy BC, Niebuhr DW, et al. Serum neurofilament light chain levels in patients with pre-symptomatic multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020; 77: 58-64.
5. Rojas JI, Patrucco L, Míguez J, Besada C, Cristiano E. Brain atrophy in radiologically isolated syndromes. *J Neuroimaging*. 2015; 25 (1): 68-71.
6. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*. 2010; 74: 1868-1876.
7. Bovis F, Carmisciano L, Signori A, Pardini M, SteinermanJR, Li T, et al. Defining responders to therapies by a statistical modeling approach applied to randomized clinical trial data. *BMC Med*. 2019; 17: 113.
8. ClinicalTrials.gov. Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for RRMS (DELIVER-MS). 2018. Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03535298>
9. Sidhom Y, Maillart E, Tezenas du Montcel S, Kacem I, Lubetzki C, Gouider R, et al. Fast multiple sclerosis progression in North Africans: Both genetics and environment matter. *Neurology*. 2017; 88 (13): 1218-1225.
10. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*. 1993; 116 (Pt 1): 117-134.
11. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006; 63 (12): 1686-1691.
12. Cree BA, Khan O, Bourdette D, Goodin DS, Cohen JA, Marrie RA, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 63 (11): 2039-2045.
13. Ventura RE, Antezana AO, Bacon T, Kister I. Hispanic Americans and African Americans with multiple sclerosis have more severe disease course than Caucasian Americans. *Mult Scler*. 2017; 23 (11): 1554-1557.
14. Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010; 68 (2): 193-203.
15. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Tremlett H, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: A prospective study. *Neurology*. 2017; 89 (24): 2455-2461.
16. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010; 133 (Pt 7): 1914-1929.
17. Tintore M, Rovira A, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015; 138 (Pt 7): 1863-1874.
18. Ferreira D, Voevodskaya O, Imrell K, Stawiarz L, Spulber G, Wahlund LO, et al. Multiple sclerosis patients lacking oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid have less global and regional brain atrophy. *J Neuroimmunol*. 2014; 274 (1-2): 149-154.
19. Kuhle J, Barro C, Disanto G, Mathias A, Soneson C, Bonnier G, et al. Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity. *Mult Scler*. 2016; 22 (12): 1550-1559.
20. Martínez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (6): 574-584.
21. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15 (5): 287-300.
22. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2013; 40 (3): 307-323.
23. Gallo P, Van Wijmeersch B; ParadigMS Group. Overview of the management of relapsing-remitting multiple sclerosis and practical recommendations. *Eur J Neurol*. 2015; 22 Suppl 2: 14-21.

PERIODO DE LAVADO

Dra. Claudia Marisol Sánchez Martínez
CMN 20 de Noviembre

El cambio de tratamiento modificador de enfermedad (TME) entre los tratamientos de plataforma o de primera línea, puede hacerse de manera lateral. Cuando se hace un escalamiento a un tratamiento de mayor eficacia desde uno de plataforma, es posible hacerlo directamente.

En caso de que se esté utilizando un tratamiento de alta eficacia con efecto inmunológico mayor, pero se considera necesario un cambio a otro TME también de alta eficacia, es necesario revisar la condición general del paciente y esperar un tiempo denominado periodo de lavado, que es variable dependiendo tanto de la terapia modificadora de la enfermedad actual como de la futura, así como del motivo del cambio.^{1,2}

El objetivo del periodo de lavado es principalmente evitar una inmunosupresión severa y minimizar el riesgo de infección.¹

Durante este tiempo de espera se recomienda la aplicación de metilprednisolona 1-3 g mensual dependiendo de la severidad de la enfermedad.

Cuando los pacientes están recibiendo ocrelizumab, teriflunomida, cladribina, alemtuzumab, dimetilfumarato, fingolimod, natalizumab, es necesario esperar hasta que se alcance un recuento de linfocitos $\geq 1,000$, antes de iniciar otro tratamiento. El periodo de lavado debe ser de al menos 12 semanas para administrar cladribina, cuatro a seis meses para alemtuzumab y seis meses para ocrelizumab. Si el paciente presenta una linfopenia persistente tras la suspensión del tratamiento, el cambio a otro fármaco dependerá del balance riesgo/beneficio en cada paciente.

Para algunos pacientes con teriflunomida se recomienda un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina para alcanzar niveles por debajo de 0.02 mg/L antes de cambiar a otra terapia.

Para prevenir el riesgo de rebote en pacientes con fingolimod o natalizumab, se recomienda acortar el periodo de lavado a 4-8 semanas, aunque si el paciente con fingolimod tiene una linfopenia persistente, es necesario esperar hasta que alcance un recuento de linfocitos $\geq 1,000$. También se debe considerar la actividad inflamatoria previa al evaluar el riesgo de brote después de la interrupción de un tratamiento. En el caso de natalizumab (NTZ) se debe realizar una IRM antes de comenzar con otro fármaco para descartar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Cuando una paciente desea quedar embarazada, se debe considerar la posibilidad de brote al suspender el tratamiento, especialmente en casos con tasas de recaída anualizadas altas o actividad persistente en IRM. Si una paciente está tomando teriflunomida, una opción podría ser cambiar a una terapia puente con otro TME de alta actividad y respuesta rápida. En el caso de NTZ, puede ser recomendable mantener el tratamiento durante el primer o segundo trimestre.

REFERENCIAS

1. Gross RH, Corboy JR. Monitoring, switching, and stopping multiple sclerosis. disease-modifying therapies. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019; 25 (3): 715-735.
2. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS 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 (17): 777-788.