

PRECAUCIONES EN EL USO DE LOS FARMACOS PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Cristina Ramo Tello.

Unidad de Esclerosis Múltiple
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.

Resumen

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmunitaria crónica del sistema nervioso central. En la variedad remitente recurrente, afecta personas jóvenes y cursa con periodos de actividad (brotes), que se manifiestan con discapacidad neurológica aguda, combinados con periodos de remisión de actividad que comportan discapacidad neurológica residual a lo largo del tiempo.

Actualmente no hay un tratamiento curativo, pero sí que disponemos de tratamientos que controlan la actividad de la enfermedad y evitan, en alguna medida, la aparición de brotes y el daño del sistema nervioso central, porque reducen la inflamación.

Los fármacos modificadores del curso natural de la enfermedad se clasifican en: fármacos de primera línea (interferón β y acetato de glatirámico) y fármacos de segunda línea (natalizumab y fingolimod), introducidos más recientemente; a veces se utilizan otros inmunosupresores no selectivos. Estos son de larga duración o de carácter indefinido y ofrecen una variedad de rutas de administración, de mecanismos de acción y toxicidades; pueden presentar efectos secundarios que requieren colaboración entre el paciente, el neurólogo y el médico de cabecera, por lo cual es conveniente conocer las precauciones que hay que tomar en los enfermos tratados con este fármacos.

Palabras clave: esclerosis múltiple, interferón β , acetato de glatirámico, fingolimod, natalizumab, azatioprina, mitoxantrona, reacciones adversas.

Introducción

La esclerosis múltiple (ME) es una enfermedad autoinmunitaria, crónica y inflamatoria del sistema nervioso central (SNC). En un 80-85% de los pacientes, se inicia con un brote consistente normalmente en una neuritis óptica, una mielitis o un déficit tronco-cerebeloso. Esta primera manifestación de la enfermedad se denomina síndrome clínico aislado (SCA) y puede dejar secuelas o no dejar.

Cuando el paciente desarrolla un segundo brote, que puede dejar secuelas o no dejar, hablaremos ya de EM remitente recurrente (EMRR) y lo continuaremos haciendo mientras el paciente permanezca estable entre brote y brote, y no experimente ninguna progresión neurológica.

Aproximadamente al cabo de 25 años del inicio de la enfermedad,¹ el 90% de los pacientes con EMRR sufren un deterioro progresivo entre brote y brote o, incluso, sin que estos brotes se produzcan; en estos casos hablamos de EM secundariamente progresiva (EMSP).

En un 15-20% de los pacientes, la EM se inicia con un deterioro neurológico, normalmente en los miembros inferiores, gradual progresivo y sin brotes asociados a lo largo de la evolución; es la forma clínica primariamente progresiva (EMPP). En una pequeña proporción de estos pacientes pueden aparecer brotes, hecho que constituye la forma clínica progresiva recurrente de la esclerosis (EMPR).²

Indicaciones de los tratamientos

Los fármacos de inicio, o fármacos de primera línea para la EMRR y la EMSP con brotes asociados, son los inmunomoduladores: interferón β (IFN β -1a y IFN β -1b) y el acetato de glatirámico (AG). El IFN β y el

AG resultan así mismo indicados en el caso de pacientes que han sufrido una SCA y que se considere que son de alto riesgo de desarrollar una EM clínicamente definida.³ Estos fármacos son más eficaces cuando se empiezan a administrar de forma precoz, es decir, antes de que la enfermedad cause daños irreparables.

Los inmunosupresores selectivos, natalizumab y fingolimod, son fármacos de segunda línea que se aplican a pacientes donde persiste una actividad elevada de la enfermedad, a pesar de haber sido tratados como mínimo un año con IFN β o AG, o en pacientes con EMRR grave de rápida evolución.

Para lo EM primaria progresiva (EMPP) no existe actualmente ningún tratamiento.

El IFN β y el AG reducen el daño cerebral evidenciado en resonancia magnética (RM)⁴ y un tercio de la frecuencia de brotes,⁵ pero es menos claro que retrasen la aparición de la discapacidad.⁶

Los tratamientos de segunda línea, resultan más eficaces para reducir los brotes y la actividad medida por RM,^{7, 8} pero cómo fueron autorizados en 2006 y 2011 todavía no disponemos de un intervalo de tiempo suficiente para permitirnos valorar el impacto sobre la progresión de la enfermedad. Es conocida la disociación existente entre la eficacia de un medicamento, establecida por medio de ensayos clínicos llevados a cabo en condiciones óptimas y en cortos espacios de tiempos, y la efectividad observada en la práctica clínica habitual.⁹

Inmunosupresores no selectivos como la azatioprina, la mitoxantrona o la ciclofosfamida, son cada vez menos utilizados¹⁰ (ver la figura 1).

Actualmente hay en curso un gran número de ensayos esperanzadores con nuevas moléculas; así, el septiembre de 2012 la FDA ha aprobado un nue-

vo inmunomodulador: el fármaco oral teriflunomida (Aubagio[®]), cómo tratamiento de primera línea para la EMRR y que se está evaluando para la EME.

Hay que señalar que tanto los tratamientos de primera como los de segunda línea, modifican el curso natural de la enfermedad, pero no son medicamentos sintomáticos que hagan que los pacientes “se encuentren” mejor, de forma que no podemos esperar un cambio a corto plazo en su situación funcional.

Fármacos de primera línea Inmunomoduladores IFN β y AG¹¹⁻¹⁴

Características generales de uso

- Se inyectan subcutáneamente, excepto el Avonex[®] (IFN β -1a), que es intramuscular. Los pacientes tienen que ser instruidos en técnicas de autoinyección y, la primera vez que se autoinyecten, lo tienen que hacer bajo supervisión. Los preparados subcutáneos se autoinyectan en abdomen, brazos, caderas y muslos, escogiendo cada vez una zona diferente con objeto de reducir la irritación y el dolor; hay que administrarlos siempre a la misma hora aunque la frecuencia de administración varía de unos preparados a otros (ver la tabla 1). El interferón β -1a intramuscular lo administra personal de enfermería, pero también se puede instruir el paciente porque se lo administre él mismo intramuscularmente en los cuádriceps.
- Se administran de forma indefinida salvo que se manifieste ineficacia o reacciones adversas.
- Para todos los productos, salvo el AG, hay que hacer hemograma con fórmula y bioquímica con función hepática los meses 1, 3, 6, y cada 6 meses durante todo el tratamiento. La función tiroidea basal anormal se tiene que seguir semestralmente; cuando basalmente sea normal, no habrá que repetirla sistemáticamente, pero sí vigilar la clínica de la disfunción tiroidea.

Figura 1

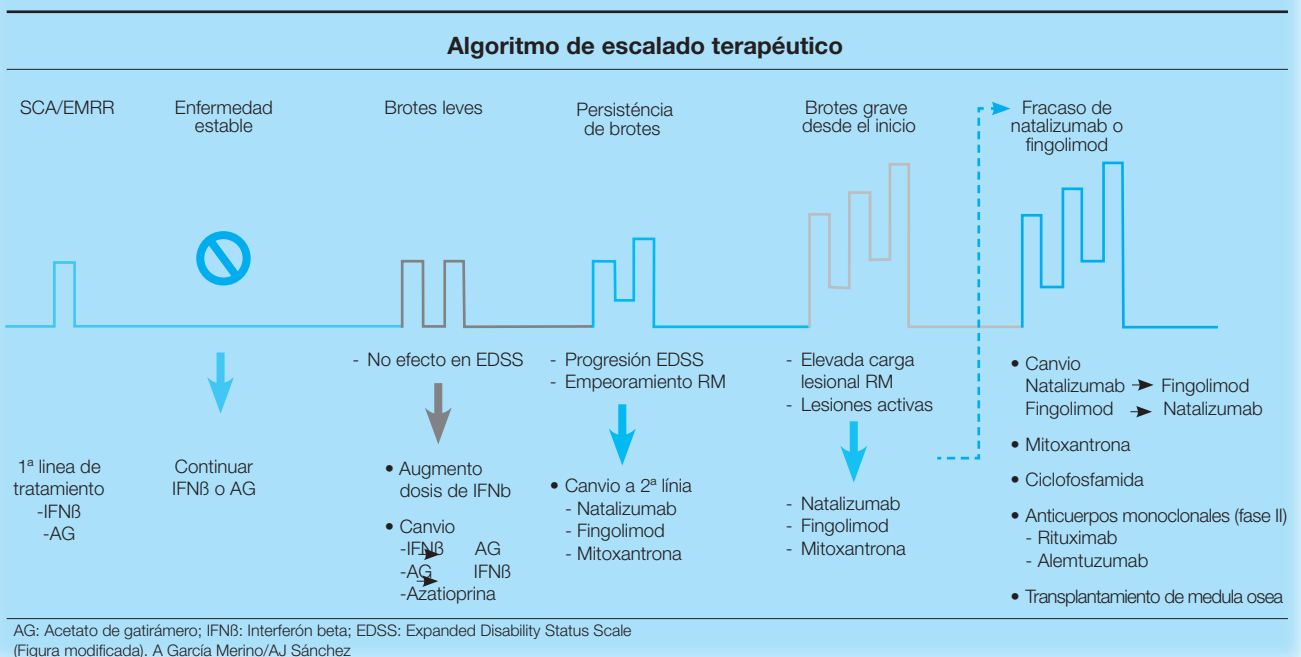


Tabla 1

FÁRMACO	DOSIS	REACCIONES ADVERSAS	PRECAUCIONES
INF α-1a	30 μ g im*	Leucopenia Anomalias enzimas hepáticas	Hemograma completo y perfil hepático periódico
Avonex® Rebif®	1 vez x semana 22 o 44 μ g sc*	Anomalias enzimas hepáticas	Hemograma completo y perfil hepático periódico
	3 veces/semana		
INF α-1b	8 ml U sc	Anomalias enzimas hepáticas	Hemograma completo y perfil hepático periódico
Betaferon® Extavia®	días alternos		
Acetato de glatirameró	20 mg sc	Reacción en el lugar de la inyección	
Copaxone®	diarios		
Natalizumab	300 mg iv*	1:1.000 riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva	VIH positivo o otras inmunodeficiencias
Tysabri®	mensuales		
Fingolimod	0,5 mg oral	Bradicardia y retraso de la conducción auriculoventricular	Hemograma completo y perfil hepático periódico
Gilenya®	diarios	Edema macular	VIH positivo o otras inmunodeficiencias
Mitoxantrona	12 mg/m ² iv	Leucemia (0,44-0,67%) Insuficiencia cardíaca congestiva	Fallo cardíaco preexistente o inmunodeficiencias
Novantrone®	dosis máxima 140 mg/m ²		
Azatioprina	2,5 mg/kg oral	Depresión de la función de la médula ósea Leucopenia	Hemograma completo y perfil hepático periódico
Imurel®	diarios		

*sc:subcutáneo, im:intramuscular, iv:intravenoso

- No se pueden administrar durante el embarazo o la lactancia.
- No hay más riesgo de infecciones, pero si aparecen tienen que tratarse como se haría si el paciente no siguiera el tratamiento.
- La depresión y la ideación suicida son más frecuentes en la población con EM y en asociación con el uso de IFN. Los pacientes o sus familiares tienen que informar ante la aparición de cualquier síntoma de depresión y/o ideas de suicidio con objeto de tratarlos de forma adecuada y considerar, si se tercia, la interrupción del tratamiento.
- El paciente epiléptico tiene que estar adecuadamente controlado antes de iniciar el tratamiento.
- Es posible cambiar de un producto a otro.

Reacciones adversas

Son muy frecuentes los síntomas pseudogripales (1/10), característicos del interferón: dolores musculares en la zona de la inyección, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, cefalea y náuseas. El escalado de la dosis al iniciar el tratamiento reduce la gravedad e incidencia. Estos síntomas son más acusados al principio y disminuyen con el tratamiento continuado. Para disminuir el impacto, se aconseja la inyección justo antes de ir a dormir y tomar paracetamol o ibuprofeno media hora antes de la inyección y durante el día siguiente. Los síntomas pseudogripales pueden aparecer en cualquier momento con algunas inyecciones.¹⁵

En las formas subcutáneas se observan reacciones cutáneas en la zona de la administración (eritema, dolor, tumefacción, prurito, edema, inflamación e hipersensibilidad) y alguna necrosis en la zona de inyección; para minimizarlo hay que utilizar una técnica de inyección aséptica, alternar las zonas de inyección y revisar periódicamente el procedimiento de autoinyección. Si se presentan lesiones múltiples, se tendrá que suspender el tratamiento hasta que se hayan curado;

los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Con el AG se pueden presentar reacciones inmediatas postinyección: vasodilatación (rubefacción), dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia a los pocos minutos de la inyección; la mayoría son de corta duración y de remisión espontánea sin secuelas.

Interacción con otros medicamentos

Normalmente no hay interacciones con los medicamentos más utilizados en el enfermo con ME, pero hay que tener precaución cuando se administran con fármacos de índice terapéutico estrecho y que dependen mayoritariamente del sistema citocromo P450 hepático para ser metabolizados, como por ejemplo antiepilépticos y algunos antidepresivos. Los pacientes tratados pueden recibir corticoides durante los brotes que puedan aparecer, así el tratamiento no se tiene que retirar.

Procedimientos medicoquirúrgicos

No es necesario retirar el producto si el paciente necesita ser intervenido, anestesiado o sometido a una biopsia o un tratamiento dental.

Suspensión del tratamiento

Por necesidad o por voluntad del paciente, se aconseja suspender el producto espaciando la frecuencia de administración, aunque la suspensión brusca no produce reacciones adversas ni, en general, incremento agudo de la actividad de la enfermedad.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la IFN β , la AG, el manitol, la albúmina humana o a cualquier excipiente del preparado; hepatopatía descompensada; depresión grave y/o ideación suicida.

Fármacos de segunda línea Inmunosupresores selectivos

NATALIZUMAB (TYSABRI®)¹⁶

El natalizumab (Tysabri 300 mg) se administra por perfusión intravenosa (iv) cada 28 días. Hay que reconsiderar la continuidad de uso una vez transcurridos los 2 primeros años de tratamiento. Es el medicamento que mejores resultados ha obtenido hasta la actualidad, pero hay algunos aspectos muy importantes que hay que tener en cuenta.

Riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

La LMP es una infección oportunista del cerebro causada por el virus J.C.. Hay 3 factores asociados con el aumento del riesgo de LMP, independientes los unos de los otros,¹⁷ y de los cuales se tiene que informar los enfermos antes de que firmen el consentimiento para recibir el tratamiento:

1. Más de 2 años continuados bajo tratamiento
2. Uso de inmunosupresores antes del tratamiento con natalizumab
3. Presencia de anticuerpos contra el virus J.C.

En el caso de ser virus J.C. (+), el riesgo varía entre 1-11/1.000 de los pacientes tratados, en función del resto de los factores de riesgo añadidos. Si el virus J.C. es (-) la posibilidad de LMP es muy baja pero la serología se tendría que repetir anualmente por si se volviera positiva. Se recomienda hacer una RM con contraste cada año para el diagnóstico precoz.

Síndrome de reconstitución inflamatoria autoinmunitaria (IRIS)

La presencia de LMP obliga a suspender la administración de natalizumab y a intentar eliminarlo con plasmaféresis. La consecuencia, a medida que se reconstituye el sistema inmunitario, es que se puede producir inflamación dentro del SNC, visualizada por RM, con complicaciones neurológicas graves que pueden resultar mortales. El tratamiento con corticoides no garantiza el control de la inflamación.

Otras infecciones

No es necesario suspender el tratamiento si se desarrollan infecciones, pero en el diagnóstico diferencial hay que considerar las oportunistas.

Hipersensibilidad

El 4% de pacientes desarrollan reacciones de hipersensibilidad durante la perfusión, especialmente en las primeras, y se da también en pacientes expuestos nuevamente al natalizumab después de una breve exposición inicial; se producen con mayor frecuencia en los pacientes que presentan anticuerpos contra el natalizumab. En este caso se tiene que suspender permanentemente el tratamiento. Menos de 1% de pacientes presentan reacciones anafilácticas graves.

Reacciones a la perfusión

Aproximadamente el 23,1% de pacientes desarrollan durante la perfusión o en el curso de la hora siguiente mareos, urticaria y temblor.

Pruebas de laboratorio

Se recomienda un hemograma completo y bioquímica de sangre con función hepática en los meses 1, 3, y 6, y cada 6 meses a lo largo de todo el tiempo de administración del tratamiento; este tratamiento puede traer asociado un aumento del número de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y eritrocitos –no de neutrófilos–, y pequeñas reducciones de la concentración de hemoglobina, del hematocrito y del número de eritrocitos, reversible y sin síntomas clínicos. Se han notificado casos espontáneos de lesiones hepáticas graves, aumento de las enzimas hepáticas y hiperbilirubinemia.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha asociado un incremento de la frecuencia de infecciones por el hecho de combinarlo con corticoides para los brotes. Los pacientes pueden cambiar directamente a IFN β o AG, siempre que no haya anomalías relevantes relacionadas con el tratamiento, como por ejemplo alteraciones de los análisis. Se aconseja un periodo de limpieza de 2 meses en el caso de proceder de tratamiento con fingolimod. El uso de vacunas de virus vivos atenuados puede comportar un riesgo de infecciones y, por lo tanto, se tiene que evitar.

Procedimientos medicoquirúrgicos

No es necesario retirar el producto si el paciente necesita ser intervenido, anestesiado o sometido a una biopsia o un tratamiento dental, pero será necesario vigilar atentamente la posible aparición de infecciones oportunistas.

Suspensión del tratamiento

Por necesidad o por voluntad del paciente, se aconseja suspender el producto espaciando la frecuencia de administración. Se sabido que la suspensión brusca del tratamiento puede producir a la cabeza de 3-4 meses un rebrote clínico y radiológico grave de la enfermedad.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de sus excipientes, LMP, pacientes inmunodeprimidos por recibir o haber recibido inmunosupresores o cuando hay un riesgo elevado de infecciones oportunistas, combinación con IFN α o AG, neoplasias malignas activas (excepto carcinoma basocelular de la piel), embarazo y lactancia.

FINGOLIMOD (GILENYA®)¹⁸

El fingolimod (Gilenya 0,5 mg) se administra por vía oral cada 24 horas de forma indefinida, salvo ineficacia o reacciones adversas. Hay aspectos importantes a tener en cuenta.

Bradiaritmia

La primera dosis se toma bajo monitorización cardíaca puesto que se sabe que durante las 6 horas siguientes a la administración se produce un retardo transitorio del ritmo cardíaco y, quizás, un retraso en la conducción auriculoventricular; esta bradicardia, generalmente es asintomática, pero el paciente

puede experimentar mareo, fatiga y/o palpitaciones, que se resuelven a lo largo de las primeras 24 horas del inicio del tratamiento. Se ha observado bloqueo AV de 1r y 2n grado, y también total, transitorios, que se resuelven durante las primeras 24 horas; también se han dado casos aislados después de las 24 horas de la primera dosis, que han incluido asistolia transitoria y muerte por causa desconocida.

Hipertensión arterial

Se han notificado casos de hipertensión durante el primer mes, al inicio del tratamiento, así como el primer día de tratamiento, la cual puede requerir antihipertensivos o la discontinuación del tratamiento.

Infecciones

Se aconseja vacunar contra el virus de la varicela zóster si la serología es negativa antes del inicio del tratamiento.

Edema macular

Aparece a los primeros 3-4 meses de tratamiento; puede ser asintomático, por lo cual se tienen que hacer controles oftalmológicos, con vigilancia especial en diabetes. Generalmente el edema mejora o se resuelve espontáneamente después de la interrupción del tratamiento.

Reacciones adversas

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): infecciones por virus influenza, dolor de cabeza, tos, diarrea, dolor de espalda, incremento de la ALT.

Pruebas de laboratorio

Se recomienda un Hemograma completo y bioquímica de sangre con función hepática los meses 1, 3 y 6, y cada 6 meses a lo largo de todo el tiempo de administración del tratamiento. Se reduce la cifra de linfocitos y pueden aumentar las transaminasas en cualquier momento, especialmente durante los primeros 12 meses, pero vuelven a los valores normales aproximadamente a los 2 meses de interrumpir el tratamiento; el reinicio del tratamiento puede también no aumentarlas. En un número reducido de pacientes que sufrieron un aumento de transaminasas $\geq 5x$ ULN y que continuaron el tratamiento, estas enzimas volvieron a los valores normales en 5 meses.

Interacción con otros medicamentos

No se ha asociado un incremento de la frecuencia de infecciones por el hecho de combinarlo con corticoides para los brotes. Los pacientes pueden cambiar directamente de IFN β o AG a fingolimod siempre que no haya anomalías relevantes relacionadas con el tratamiento, como por ejemplo alteraciones de los análisis. Se aconseja un periodo de limpieza de 3-6 meses en el caso de proceder de tratamiento con natalizumab. El uso concomitante con otros tratamientos inmunodepresores o antineoplásicos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las oportunistas, por lo cual cosa está contraindicado. El uso de vacunas de virus vivos atenuados puede comportar un riesgo de infecciones y, por lo tanto, se tiene que evitar. No se tiene que iniciar el tratamiento cuando concurren betabloqueadores,

antiarrítmicos de clase Ia e III, bloqueadores de los canales de calcio, digoxina, anticolinesterásicos o pilocarpina, debido a los potenciales efectos aditivos sobre el ritmo cardíaco. Se tiene que tomar precauciones con aquellas sustancias que inhiban la CYP3A4 (inhibidores de proteasas, antifúngicos azoles y algunos macrólidos como por ejemplo la claritromicina o la telitromicina).

Procedimientos medicoquirúrgicos

No es necesario retirar el producto si el paciente necesita ser intervenido, anestesiado o sometido a una biopsia o un tratamiento dental, pero será necesario vigilar atentamente la posible aparición de infecciones oportunistas.

Suspensión del tratamiento

Por necesidad o por voluntad del paciente, se aconseja suspender el producto espaciando la frecuencia de administración. Se han descrito casos de rebrote de la enfermedad al suspender el tratamiento; si este se vuelve a reintroducir, se deberá monitorar nuevamente el paciente al primer día de inicio de la medicación.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del preparado, pacientes inmunodeprimidos para recibir tratamientos inmunodepresores o haberlos recibido debido al riesgo elevado de infecciones oportunistas, infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis), combinación con IFN β o AG, neoplasias malignas activas (excepto carcinoma basocelular de la piel), alteración hepática grave (Child-Pugh clase C), embarazo o lactancia.

Fármacos de tercera línea Inmunosupresores no selectivos

AZATIOPRINA (IMUREL®)¹⁹

Azatioprina (Imurel 50 mg) se administra por vía oral, 2,5 mg/kg y día, repartida entre 1 y 3 presas. Aspectos muy importantes a tener en cuenta

Carcinogénesis

Los pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar tumores, que parece aumentar después de 10 años de tratamiento.

Pruebas de laboratorio

Se aconseja evaluar la actividad enzimática de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), para ajustar la dosis, puesto que el déficit de esta enzima provoca una sensibilidad exagerada al efecto mielosupresor de la azatioprina; hemograma con fórmula y bioquímica con perfil hepático a los meses 1, 3, y 6, y cada 6 meses bajo tratamiento.

Mutagenicidad

Se han demostrado anomalías cromosómicas tanto en hombres como en mujeres tratados con azatioprina. Es necesario que la mujer evite el embarazo.

El hombre también tiene que evitar el embarazo de la pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento.

Interacción con otros medicamentos

En combinación con alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol, hay que reducir a un cuarto la dosis; vigilar el efecto inhibitorio sobre la warfarina, evitarla con citostáticos o fármacos de efecto mielosupresor como por ejemplo penicilamina, cimetidina y indometacina, y tener cuidado con los aminosalicilatos (olsalazina, mesalazina o sulfasalazina), puesto que inhiben la TMPT. Las vacunas vivas están contraindicadas.

Reacciones adversas

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): depresión de la función de la médula ósea y leucopenia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del preparado e hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina (6-MP); embarazo o la lactancia.

MITOXANTRONA (NOVANTRONE®)²⁰

Mitoxantrona (Novantrone 20 mg) se administra por perfusión iv, 12 mg/m², cada 3 meses, hasta un máximo de 140 mg/m²; el uso está limitado a 8-10 dosis a lo largo de 2-3 años (1 dosifique cada 3 meses). Aspectos muy importantes a tener en cuenta.

Cardiotoxicidad irreversible

Hay que hacer un ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento y repetirlo semestralmente mientras se administre el tratamiento.

Carcinogénesis

Se han descrito casos de leucemia en pacientes con ME, incluso años después de finalizado el tratamiento.

Pruebas de laboratorio

Se aconseja hacer un Hemograma completo y bioquímica de sangre al cabo de 10 días de cada administración (periodo nadir).

Mutagenicidad

Se han demostrado anomalías cromosómicas tanto en hombres como en mujeres tratados con azatioprina. Es necesario que la mujer evite el embarazo. El hombre también tiene que evitar el embarazo de la pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento.

Reacciones adversas

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): mielosupresión dosis limitante (dosis acumulativa de 140 mg/m²); arritmia; infecciones en todo el trato respiratorio superior y urinario; náuseas y vómitos leves, estomatitis, diarrea, dolor abdominal, estrechamiento, mucositis, alteración del gusto; aumento de la urea; alopecia; hemorragias; amenorrea.

METOTREXAT Y ciclofosfamida (GENOXAL®)

Hoy en día la utilización de estos medicamentos resulta escasa.

Conclusiones

El objetivo del tratamiento de la EM es controlar la actividad inflamatoria que provoca y evitar, tanto como sea posible, la aparición de brotes y el daño irreversible derivado de la enfermedad.

Actualmente no hay ningún tratamiento etiológico o curativo definitivo para la ME; se han consensuado y establecido unas pautas de tratamiento poco flexibles, que siguen todos los especialistas que tratan esta enfermedad.

Los inmunomoduladores IFN β y AG son los fármacos de primera línea, que son efectivos en la prevención de los brotes pero es menos claro que retrasen la aparición de la discapacidad asociada a la enfermedad. Los inmunosupresores selectivos natalizumab y fingolimod son fármacos de segunda línea que se utilizan después del fracaso terapéutico de los inmunomoduladores, más efectivos en la prevención de los brotes pero sus reacciones adversas limitan el uso; debido a la reciente fecha de comercialización, todavía no se puede sacar conclusiones sobre su efecto sobre la discapacidad a largo plazo.

Los inmunosupresores no selectivos se suelen utilizar como fármacos de tercera línea en casos de afectación grave de la enfermedad, en pacientes que no son candidatos a los inmunosupresores selectivos por diferentes motivos. Se desconoce, pero, el grado de efectividad de estos fármacos y tienen problemas de seguridad.

Los corticoides son la base del tratamiento de los brotes pero no se utilizan como tratamiento a largo plazo.

La autora declara que no tiene ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.

Bibliografía.

1. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006 Mar;129(Pt 3):606-616
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996 Apr;46(4):907-911
3. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005 Dec;58(6):840-846
4. 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 Nov 7;352(9139):1498-1504
5. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993 Apr;43(4):655-661
6. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML, et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012 Jul 18;308(3):247-256
7. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006 Mar 2;354(9):899-910

8. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010 Feb 4;362(5):387-401

9. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ* 1999 Sep 11;319(7211):652-653

10. García Merino A, Fernández O, Montalban X, de Andrés C, Arbizu T. Spanish Neurology Society consensus document on the use of drugs in multiple sclerosis: escalating therapy. *Neurologia* 2010 Jul-Aug;25(6):378-390

11. Ficha técnica de Avonex. Disponible en www.ema.eu [consultado el 19 de noviembre de 2012]

12. Ficha técnica de Rebif. Disponible en www.ema.eu [consultado el 19 de noviembre de 2012]

13. Ficha técnica de Betaferon. Disponible en www.ema.eu [consultado el 19 de noviembre de 2012]

14. Ficha técnica de Copaxone. Disponible en www.aemps.gob.es [consultado el 19 de noviembre de 2012]

15. Jongen PJ, Sindic C, Sanders E, Hawkins S, Linssen W, van Munster E, et al. Adverse events of interferon beta-1a: a prospective multi-centre international ICH-GCP-based CRO-supported external validation study in daily practice. *PLoS One* 2011;6(10):e26568

16. Ficha técnica de Tysabri. Disponible en www.ema.eu [consultado el 19 de noviembre de 2012]

17. Fernández O, García-Merino JA, Arroyo R, Álvarez-Cermeno JC, Arbizu T, Izquierdo G, et al. Spanish consensus on the use of natalizumab (Tysabri®)--2011. *Neurologia* 2012 Sep;27(7):432-441

18. Ficha técnica de Gilenya. Disponible en www.ema.eu [consultado el 19 de noviembre de 2012]

19. Ficha técnica de Imurel. Disponible en www.aemps.gob.es [consultado el 19 de noviembre de 2012]

20. Ficha técnica de Novantrone. Disponible en www.aemps.gob.es [consultado el 19 de noviembre de 2012]

Visítad la web:
www.cedimcat.info



CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Haga su suscripción del BIT en formato electrónico

- **CIM virtual.** Servicio "on line" de consultas sobre medicamentos para profesionales
- **Buscador de medicamentos** con más de 7.500 medicamentos, y herramienta para construir un **plan de medicación personalitzado** para el paciente

Fecha de redacción: **Octubre 2012**

En el próximo número: **Opioides en el manejo del dolor crónico no oncológico: consideraciones para un uso más seguro**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Carles Constante i Beitia. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comité científico: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^a José Gaspar, Rosa Madrdejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelía Troncoso.

Secretaria técnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició y impresión: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

El Butlletí d'Informació Terapèutica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS



<http://medicaments.gencat.cat>