

PRECAUCIONS EN L'ÚS DELS FÀRMACS PER A L'ESCLEROSI MÚLTIPLE

Cristina Ramo Tello

Unitat d'Esclerosi Múltiple
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Resum

L'esclerosi múltiple és una malaltia autoimmunitària crònica del sistema nerviós central. En la varietat remitent recurrent, afecta persones joves i cursa amb períodes d'activitat (brots), que es manifesten amb discapacitat neurològica aguda, combinats amb períodes de remissió d'activitat que comporten discapacitat neurològica residual al llarg del temps.

Actualment no hi ha un tractament curatiu, però sí que disposem de tractaments que controlen l'activitat de la malaltia i eviten, en alguna mesura, l'aparició de brots i el dany del sistema nerviós central, perquè redueixen la inflamació.

Els fàrmacs modificadors del curs natural de la malaltia es classifiquen en: fàrmacs de primera línia (interferó β i acetat de glatiràmer) i fàrmacs de segona línia (natalizumab i fingolimod), introduïts més recentment; de vegades s'utilitzen altres immunosupressors no selectius.

Aquests són de llarga durada o de caràcter indefinit i ofereixen una varietat de rutes d'administració, de mecanismes d'acció i toxicitats; poden presentar efectes secundaris que requereixen col·laboració entre el pacient, el neuròleg i el metge de capçalera, per la qual cosa és convenient conèixer les precaucions que cal prendre en els malalts tractats amb aquest fàrmacs.

Paraules clau: esclerosi múltiple, interferó β , acetat de glatiràmer, fingolimod, natalizumab, azatioprina, mitoxantrona, reaccions adverses.

Introducció

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia autoimmunitària, crònica i inflamatòria del sistema nerviós central (SNC). En un 80-85% dels pacients, s'inicia amb un brot consistent normalment en una neuritis òptica, una mielitis o un dèficit troncocerebel·lós. Aquesta primera manifestació de la malaltia s'anomena síndrome clínica aïllada (SCA) i pot deixar seqüeles o no deixar-ne.

Quan el pacient desenvolupa un segon brot, que pot deixar seqüeles o no deixar-ne, parlarem ja d'EM remitent recurrent (EMRR) i ho continuarem fent mentre el pacient romangui estable entre brot i brot, i no experimenti cap progressió neurològica.

Aproximadament al cap de 25 anys de l'inici de la malaltia,¹ el 90% dels pacients amb EMRR pateixen un deteriorament progressiu entre brot i brot o, fins i tot, sense que aquests brots es produeixin; en aquests casos parlem d'EM secundàriament progressiva (EMSP).

En un 15-20% dels pacients, l'EM s'inicia amb un deteriorament neurològic, normalment en els membres inferiors, gradual progressiu i sense brots associats al llarg de l'evolució; és la forma clínica primàriament progressiva (EMPP). En una petita proporció d'aquests pacients poden aparèixer brots, fet que constitueix la forma clínica progressiva recurrent de l'esclerosi (EMPR).²

Indicacions dels tractaments

Els fàrmacs d'inici, o fàrmacs de primera línia per a l'EMRR i l'EMSP amb brots associats, són els immunomoduladors: interferó β (IFN β -1a i IFN β -1b) i l'acetat de glatiràmer (AG). L'IFN β y l'AG resulten

així mateix indicats en el cas de pacients que han sofert una SCA i que es consideri que són d'alt risc de desenvolupar una EM clínicament definida.³ Aquests fàrmacs són més eficaços quan es comencen a administrar de forma precoç, és a dir, abans que la malaltia causi danys irreparables.

Els immunosupressors selectius, natalizumab i fingolimod, són fàrmacs de segona línia que s'apliquen a pacients on persisteix una activitat elevada de la malaltia, tot i haver estat tractats com a mínim un any amb IFN β o AG, o en pacients amb EMRR greu de ràpida evolució.

Per a l'EM primària progressiva (EMPP) no existeix actualment cap tractament.

L'IFN β i l'AG redueixen el dany cerebral evidenciat en ressonància magnètica (RM)⁴ i un terç de la freqüència de brots,⁵ però és menys clar que retardin l'aparició de la discapacitat.⁶

Els tractaments de segona línia, resulten més eficaços per reduir els brots i l'activitat mesurada per RM,^{7, 8} però com que van ser autoritzats els anys 2006 i 2011 encara no disposem d'un interval de temps suficient per permetre'ns valorar l'impacte sobre la progressió de la malaltia. És coneguda la dissociació existent entre l'eficàcia d'un medicament, establerta per mitjà d'assajos clínics portats a terme en condicions òptimes i en curts espais de temps, i l'efectivitat observada en la pràctica clínica habitual.⁹

Immunosupressors no selectius como l'azatioprina, la mitoxantrona o la ciclofosfamida, són cada vegada menys utilitzats¹⁰ (vegeu la figura 1).

Actualment hi ha en curs un gran nombre d'assajos esperançadors amb noves molècules; així, el setembre de 2012 la FDA ha aprovat un nou immunomodulador: el fàrmac oral teriflunomida (Aubagio®), com

a tractament de primera línia per a l'EMRR i que s'està avaluant per a l'EMA.

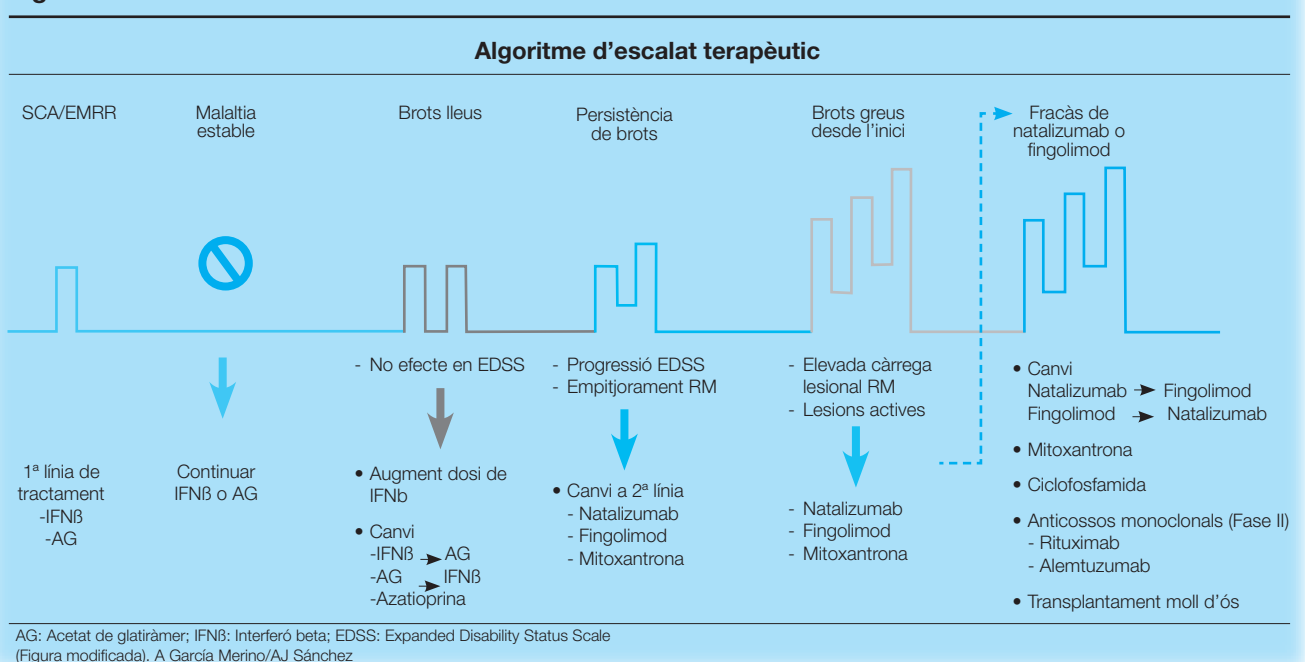
Cal assenyalar que tant els tractaments de primera com els de segona línia, modifiquen el curs natural de la malaltia, però no són medicaments simptomàtics que facin que els pacients "es trobin" millor, de manera que no podem esperar un canvi a curt termini en la seva situació funcional.

Fàrmacs de primera línia Immunomoduladors IFN β i AG¹¹⁻¹⁴

Característiques generals d'ús

- S'injecten subcutàniament, excepte l'Avonex® (IFN β -1a), que és intramuscular. Els pacients han de ser instruits en tècniques d'autoinjectió i, la primera vegada que s'autoinjecten, ho han de fer sota supervisió. Els preparats subcutanis s'autoinjecten en abdomen, braços, malucs i cuixes, escollint cada vegada una zona diferent a fi de reduir la irritació i el dolor; cal administrar-los sempre a la mateixa hora encara que la freqüència d'administració varia d'uns preparats a altres (vegeu la taula 1). L'interferó β -1a intramuscular l'administra personal d'infermeria, però també es pot instruir el pacient perquè se l'administri ell mateix intramuscularment en els quàdriceps.
- S'administren de forma indefinida tret que es manifesti ineficàcia o reaccions adverses.
- Per a tots els productes, llevat de l'AG, cal fer hemograma amb fórmula i bioquímica amb funció hepàtica els mesos 1, 3, 6, i cada 6 mesos durant tot el tractament. La funció tiroïdal basal anormal s'ha de seguir semestralment; quan basalment sigui normal, no caldrà repetir-la sistemàticament, però sí vigilar la clínica de la disfunció tiroïdal.
- No es poden administrar durant l'embaràs o la lactància.

Figura 1



Taula 1

FÀRMAC	DOSI	REACCIONS ADVERSES	PRECAUCIONS
INF α-1a	30 μ g im*	Leucopènia Anomalies enzims hepàtics	Hemograma complet i perfil hepàtic periòdic
Avonex® Rebif®	1 cop x setmana 22 o 44 μ g sc* 3 cops/setmana	Anomalies enzims hepàtics	Hemograma complet i perfil hepàtic periòdic
INF α-1b	8 ml U sc dies alterns	Anomalies enzims hepàtics	Hemograma complet i perfil hepàtic periòdic
Betaferon® Extavia®			
Acetat de glatiràmer	20 mg sc diaris	Reacció en el lloc de la injecció	
Copaxone®			
Natalizumab	300 mg iv*	1:1.000 risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva	VIH positiu o altres immunodeficiències
Tysabri®	mensuals		
Fingolimod	0,5 mg oral diaris	Bradicàrdia i retard de la conducció auriculoventricular Edema macular	Hemograma complet i perfil hepàtic periòdic VIH positiu o altres immunodeficiències
Gilenya®			
Mitoxantrona	12 mg/m ² iv	Leucèmia (0,44-0,67%) Insuficiència cardíaca congestiva	Fallada cardíaca preexistent o immunodeficiències
Novantrone®	dosi màxima 140 mg/m ²		
Azatioprina	2,5 mg/kg oral diaris	Depressió de la funció de la medul·la òssia Leucopènia	Hemograma complet i perfil hepàtic periòdic
Imurel®			

*sc:subcutani, im:intramuscular, iv:intravenós

- No hi ha més risc d'infeccions, però si apareixen han de tractar-se como es faria si el pacient no seguís el tractament.
- La depressió i la ideació suïcida són més freqüents en la població amb EM i en associació amb l'ús d'IFN. Els pacients o els seus familiars han d'informar davant l'aparició de qualsevol símptoma de depressió i/o idees de suïcidi a fi de tractar-los de forma adequada i considerar, si s'escau, la interrupció del tractament.
- El pacient epilèptic ha d'estar adequadament controlat abans d'iniciar el tractament.
- És possible canviar d'un producte a un altre.

Reaccions adverses

Són molt freqüents els símptomes pseudogripals (1/10), característics de l'interferó: dolors musculars en la zona de la injecció, febre, calfreds, sudoració, astènia, cefalea i nàusees. L'escalatge de la dosi en iniciar el tractament en redueix la gravetat i incidència. Aquests símptomes són més acusats al principi i disminueixen amb el tractament continuat. Per disminuir-ne l'impacte, s'aconsella la injecció just abans d'anar a dormir i prendre paracetamol o ibuprofèn mitja hora abans de la injecció i durant l'endemà. Els símptomes pseudogripals poden aparèixer en qualsevol moment amb algunes injeccions.¹⁵

En les formes subcutànies s'observen reaccions cutànies en la zona de l'administració (eritema, dolor, tumefacció, prurigen, edema, inflamació i hipersensibilitat) i alguna necrosi en la zona d'injecció; per minimitzar-ho cal utilitzar una tècnica d'injecció asèptica, alternar les zones d'injecció i revisar periòdicament el procediment d'autoinjecció. Si es presenten lesions múltiples, caldrà suspendre el tractament fins que s'hagin curat; els pacients amb una única lesió po-

den continuar el tractament sempre que la necrosi no sigui massa extensa.

Amb l'AG es poden presentar reaccions immediates postinjecció: vasodilatació (rubefacció), dolor toràcic, dispnea, palpitations o taquicàrdia als pocs minuts de la injecció; la majoria són de curta durada i de remissió espontània sense seqüeles.

Interacció amb altres medicaments

Normalment no hi ha interaccions amb els medicaments més utilitzats en el malalt amb EM, però cal tenir precaució quan s'administrin amb fàrmacs d'índex terapèutic estret i que depenen majoritàriament del sistema citocrom P450 hepàtic per ser metabolitzats, com ara antiepilèptics i alguns antidepressius. Els pacients tractats poden rebre corticoides durant els brots que puguin aparèixer, així el tractament no s'ha de retirar.

Procediments medicoquirúrgics

No és necessari retirar el producte si el pacient necessita ser intervingut, anestesiats o sotmès a una biòpsia o un tractament dental.

Suspensió del tractament

Per necessitat o per voluntat del pacient, s'aconsella suspendre el producte espaiant la freqüència d'administració, encara que la suspensió brusca no produeix reaccions adverses ni, en general, increment agut de l'activitat de la malaltia.

Contraindicacions

Hipersensibilitat a l'IFN β , l'AG, el mannitol, l'albúmina humana o a qualsevol excipient del preparat; hepatopatia descompensada; depressió greu i/o ideació suïcida.

Fàrmacs de segona línia Immunosupressors selectius

NATALIZUMAB (TYSABRI®)¹⁶

El natalizumab (Tysabri 300 mg) s'administra per perfusió intravenosa (iv) cada 28 dies. Cal reconsiderar-ne la continuïtat d'ús un cop transcorreguts els 2 primers anys de tractament. És el medicament que millors resultats ha obtingut fins a l'actualitat, però hi ha alguns aspectes molt importants que cal tenir en compte.

Risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

La LMP és una infecció oportunista del cervell causada pel virus JC. Hi ha 3 factors associats amb l'augment del risc de LMP, independents els uns dels altres,¹⁷ i dels quals s'ha d'informar els malalts abans que signin el consentiment per rebre el tractament:

1. Més de 2 anys continuats sota tractament
2. Ús d'immunosupressors abans del tractament amb natalizumab
3. Presència d'anticossos contra el virus JC

En el cas de ser virus JC (+), el risc varia entre 1-11/1.000 dels pacients tractats, en funció de la resta dels factors de risc afegits. Si el virus JC és (-) la possibilitat de LMP és molt baixa però la serologia caldrà repetir-la anualment per si es tornés positiva. Es recomana fer una RM amb contrast cada any per al diagnòstic precoç.

Síndrome de reconstitució inflamatòria autoimmunitària (IRIS)

La presència de LMP obliga a suspendre l'administració de natalizumab i a intentar eliminar-lo amb plasmafèresi. La conseqüència, a mesura que es reconstitueix el sistema immunitari, és que es pot produir inflamació dins del SNC, visualitzada per RM, amb complicacions neurològiques greus que poden resultar mortals. El tractament amb corticoides no garanteix el control de la inflamació.

Altres infeccions

No és necessari suspendre el tractament si es desenvolupen infeccions, però en el diagnòstic diferencial cal considerar les oportunistes.

Hipersensibilitat

El 4% de pacients desenvolupen reaccions d'hipersensibilitat durant la perfusió, especialment en les primeres, i es dona també en pacients exposats novament al natalizumab després d'una breu exposició inicial; es produeixen amb major freqüència en els pacients que presenten anticossos contra el natalizumab. En aquest cas s'ha de suspendre permanentment el tractament. Menys d'1% de pacients presenten reaccions anafilàctiques greus.

Reaccions a la perfusió

Aproximadament el 23,1% de pacients desenvolupen durant la perfusió o en el curs de l'hora següent marejos, urticària i tremolor.

Proves de laboratori

Es recomana un hemograma complet i bioquímica de sang amb funció hepàtica en els mesos 1, 3, i 6, i cada 6 mesos al llarg de tot el temps d'administració del tractament; aquest tractament pot portar associat un augment del nombre de limfòcits, monòcits, eosinòfils, basòfils i eritròcits –no de neutròfils–, i petites reduccions de la concentració d'hemoglobina, de l'hematòcrit i del nombre d'eritròcits, reversible i sense símptomes clínics. S'han notificat casos espontanis de lesions hepàtiques greus, augment dels enzims hepàtics i hiperbilirubinèmia.

Interacció amb altres medicaments i altres formes d'interacció

No s'ha associat un increment de la freqüència d'infeccions pel fet de combinar-lo amb corticoides per als brots. Els pacients poden canviar directament a IFN β o AG, sempre que no hi hagi anomalies rellevants relacionades amb el tractament, com ara alteracions de les anàlisis. S'aconsella un període de neteja de 2 mesos en el cas de procedir de tractament amb fingolimod. L'ús de vacunes de virus vius atenuats pot comportar un risc d'infeccions i, per tant, s'ha d'evitar.

Procediments medicoquirúrgics

No és necessari retirar el producte si el pacient necessita ser intervingut, anestesiats o sotmès a una biòpsia o un tractament dental, però serà necessari vigilar atentament la possible aparició d'infeccions oportunistes.

Suspensió del tractament

Per necessitat o per voluntat del pacient, s'aconsella suspendre el producte espaiant la freqüència d'administració. Es sabut que la suspensió brusca del tractament pot produir al cap de 3-4 mesos un rebrot clínic i radiològic greu de la malaltia.

Contraindicacions

Hipersensibilitat al natalizumab o a algun dels seus excipients, LMP, pacients immunodeprimits per rebre o haver rebut immunosupressors o quan hi ha un risc elevat d'infeccions oportunistes, combinació amb IFN β o AG, neoplàsies malignes actives (excepte carcinoma basocel·lular de la pell), embaràs i lactància.

FINGOLIMOD (GILENYA®)¹⁸

El fingolimod (Gilenya 0,5 mg) s'administra per via oral cada 24 hores de forma indefinida, tret d'ineficàcia o reaccions adverses. Hi ha aspectes principals a tenir en compte.

Bradíarítmia

La primera dosi es pren sota monitoratge cardíac ja que se sap que durant les 6 hores següents a l'administració es produeix un alentiment transitori del ritme cardíac i, potser, un retard en la conducció auriculoventricular; aquesta bradicàrdia, generalment és asimptomàtica, però el pacient pot experimentar mareig, fatiga i/o palpitations, que es resolen al llarg de les primeres 24 hores de l'inici del tractament. S'ha observat bloqueig AV de 1r i 2n grau, i també total,

transitoris, que es resolen durant les primeres 24 hores; també s'han donat casos aïllats després de les 24 hores de la primera dosi, que han inclòs assistència transitòria i mort per causa desconeguda.

Hipertensió arterial

S'han notificat casos d'hipertensió durant el primer mes, a l'inici del tractament, així com el primer dia de tractament, la qual pot requerir antihipertensius o la discontinuació del tractament.

Infeccions

S'aconsella vacunar contra el virus de la varicel·la zòster si la serologia és negativa abans de l'inici del tractament.

Edema macular

Apareix als primers 3-4 mesos de tractament; pot ser asimptomàtic, per la qual cosa s'han de fer controls oftalmològics, amb vigilància especial en diabetis. Generalment l'edema millora o es resol espontàniament després de la interrupció del tractament.

Reaccions adverses

Molt freqüents ($\geq 1/10$): infeccions per virus influença, mal de cap, tos, diarrea, mal d'esquena, increment de l'ALT.

Proves de laboratori

Es recomana un hemograma complet i bioquímica de sang amb funció hepàtica els mesos 1, 3 i 6, i cada 6 mesos al llarg de tot el temps d'administració del tractament. Es redueix la xifra de limfòcits i poden augmentar les transaminases en qualsevol moment, especialment durant els primers 12 mesos, però tornen als valors normals aproximadament als 2 mesos d'interrompre el tractament; el reinici del tractament pot també no augmentar-les. En un nombre reduït de pacients que van patir un augment de transaminases $\geq 5x$ ULN i que van continuar el tractament, aquests enzims van tornar als valors normals en 5 mesos.

Interacció amb altres medicaments

No s'ha associat un increment de la freqüència d'infeccions pel fet de combinar-lo amb corticoides per als brots. Els pacients poden canviar directament d'IFN β o AG a fingolimod sempre que no hi hagi anomalies rellevants relacionades amb el tractament, com ara alteracions de les anàlisis. S'aconsella un període de neteja de 3-6 mesos en el cas de procedir de tractament amb natalizumab. L'ús concomitant amb altres tractaments immunodepressors o antineoplàstics pot incrementar el risc d'infeccions, incloses les oportunistes, per la qual cosa està contraindicat. L'ús de vacunes de virus vius atenuats pot comportar un risc d'infeccions i, per tant, s'ha d'evitar. No s'ha d'iniciar el tractament quan concorren betablocadors, antiarítmics de classe Ia i III, blocadors dels canals de calci, digoxina, anticolinèstics o pilocarpina, a causa dels potencials efectes additius sobre el ritme cardíac. S'ha de prendre precaucions amb aquelles substàncies que inhibeixen la CYP3A4 (inhibidors de proteases, antifúngics azoles i alguns macròlids com ara la claritromicina o la telitromicina).

Procediments medicoquirúrgics

No és necessari retirar el producte si el pacient necessita ser intervingut, anestesiats o sotmesos a una biòpsia o un tractament dental, però serà necessari vigilar atentament la possible aparició d'infeccions oportunistes.

Suspensió del tractament

Per necessitat o per voluntat del pacient, s'aconsella suspendre el producte espaïant la freqüència d'administració. S'han descrit casos de rebrot de la malaltia en suspendre el tractament; si aquest es torna a reintroduir, caldrà monitorar novament el pacient al primer dia d'inici de la medicació.

Contraindicacions

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients del preparat, pacients immunodeprimits per rebre tractaments immunodepressors o haver-los rebut a causa del risc elevat d'infeccions oportunistes, infeccions actives greus, infeccions actives cròniques (hepatitis, tuberculosi), combinació amb IFN β o AG, neoplàsies malignes actives (excepte carcinoma basocel·lular de la pell), alteració hepàtica greu (Child-Pugh classe C), embaràs o lactància.

Fàrmacs de tercera línia Immunosupressors no selectius

AZATIOPRINA (IMUREL®)¹⁹

Azatioprina (Imurel 50 mg) s'administra per via oral, 2,5 mg/kg i dia, repartida entre 1 i 3 preses. Aspectes molt importants a tenir en compte

Carcinogènesi

Els pacients tenen un risc elevat de desenvolupar tumors, que sembla augmentar després de 10 anys de tractament.

Proves de laboratori

S'aconsella avaluar l'activitat enzimàtica de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), per ajustar la dosi, ja que el dèficit d'aquest enzim provoca una sensibilitat exagerada a l'efecte mielosupressor de l'azatioprina; hemograma amb fórmula i bioquímica amb perfil hepàtic als mesos 1, 3, i 6, i cada 6 mesos sota tractament.

Mutagenicitat

S'han demostrat anomalies cromosòmiques tant en homes com en dones tractats amb azatioprina. Cal que la dona eviti l'embaràs. L'home també ha d'evitar l'embaràs de la parella durant els 6 mesos posteriors al tractament.

Interacció amb altres medicaments

En combinació amb al·lopurinol, oxipurinol i/o tiopurinol, cal reduir a un quart la dosi; vigilar l'efecte inhibidor sobre la warfarina, evitar-la amb citostàtics o fàrmacs d'efecte mielosupressor com ara penicil·lina, cimetidina i indometacina, i tenir cura amb els aminosalicilats (olsalazina, mesalazina o sulfasa-

lazina), ja que inhibeixen la TMPT. Les vacunes vives estan contraindicades.

Reaccions adverses

Molt freqüents ($\geq 1/10$): depressió de la funció de la medul·la òssia i leucopènia.

Contraindicacions

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients del preparat i hipersensibilitat a la 6-mercapto-purina (6-MP); embaràs o la lactància.

MITOXANTRONA (NOVANTRONE®)²⁰

Mitoxantrona (Novantrone 20 mg) s'administra per perfusió iv, 12 mg/m², cada 3 mesos, fins a un màxim de 140 mg/m²; l'ús està limitat a 8-10 dosis al llarg de 2-3 anys (1 dosi cada 3 mesos). Aspectes molt importants a tenir en compte.

Cardiotoxicitat irreversible

Cal fer un ecocardiograma abans d'iniciar el tractament i repetir-lo semestralment mentre s'administri el tractament.

Carcinogènesis

S'han descrit casos de leucèmia en pacients amb EM, fins i tot anys després de finalitzat el tractament.

Proves de laboratori

S'aconsella fer un hemograma complet i bioquímica de sang al cap de 10 dies de cada administració (període nadir).

Mutagenicitat

S'han demostrat anomalies cromosòmiques tant en homes como en dones tractats amb azatioprina. Cal que la dona eviti l'embaràs. L'home també ha d'evitar l'embaràs de la parella durant els 6 mesos posteriors al tractament.

Reaccions adverses

Molt freqüents ($\geq 1/10$): mielosupressió dosi limitant (dosi acumulativa de 140 mg/m²); arítmia; infeccions en tot el tracte respiratori superior i urinari; nàusees i vòmits lleus, estomatitis, diarrea, dolor abdominal, estrenyiment, mucositis, alteració del gust; augment de la urea; alopecía; hemorràgies; amenorrea.

METOTREXAT I CICLOFOSFAMIDA (GENOXAL®)

Avui en dia la utilització d'aquests medicaments resulta escassa.

Conclusions

L'objectiu del tractament de l'EM és controlar l'activitat inflamatòria que provoca i evitar, tant com sigui possible, l'aparició de brots i el dany irreversible derivat de la malaltia.

Actualment no hi ha cap tractament etiològic o curatiu definitiu per a l'EM; s'han consensuat i establert unes

pautes de tractament poc flexibles, que segueixen tots els especialistes que tracten aquesta malaltia.

Els immunomoduladors IFN β i AG són els fàrmacs de primera línia, que són efectius en la prevenció dels brots però és menys clar que retardin l'aparició de la discapacitat associada a la malaltia.

Els immunosupressors selectius natalizumab i fingolimod són fàrmacs de segona línia que s'utilitzen després del fracàs terapèutic dels immunomoduladors, més efectius en la prevenció dels brots però les seves reaccions adverses en limiten l'ús; a causa de la recent data de comercialització, encara no es pot treure conclusions sobre el seu efecte sobre la discapacitat a llarg termini.

Els immunosupressors no selectius se solen utilitzar com a fàrmacs de tercera línia en casos d'afectació greu de la malaltia, en pacients que no són candidats als immunosupressors selectius per diferents motius. Es desconeix, però, el grau d'efectivitat d'aquests fàrmacs i tenen problemes de seguretat.

Els corticoides són la base del tractament dels brots però no s'utilitzen com a tractament a llarg termini.

L'autora declara que no té cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

Bibliografia

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, Hohfeld 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. Garcia Merino A, Fernandez O, Montalban X, de Andres 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. Fitxa tècnica d'Avonex. Disponible a www.ema.eu [consultat el 19 de novembre de 2012]

12. Fitxa tècnica de Rebif. Disponible a www.ema.eu [consultat el 19 de novembre de 2012]
13. Fitxa tècnica de Betaferon. Disponible a www.ema.eu [consultat el 19 de novembre de 2012]
14. Fitxa tècnica de Copaxone. Disponible a www.aemps.gob.es [consultat el 19 de novembre 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. Fitxa tècnica de Tysabri. Disponible a www.ema.eu [consultat el 19 de novembre de 2012]
17. Fernandez O, Garcia-Merino JA, Arroyo R, Alvarez-Cermeno JC, Arbizu T, Izquierdo G, et al. Spanish consensus on the use of natalizumab (Tysabri((R)))--2011. Neurologia 2012 Sep;27(7):432-441
18. Fitxa tècnica de Gilenya. Disponible a www.ema.eu [consultat el 19 de novembre de 2012]
19. Fitxa tècnica d'Imurel. Disponible a www.aemps.gob.es [consultat el 19 de novembre de 2012]
20. Fitxa tècnica de Novantrone. Disponible a www.aemps.gob.es [consultat el 19 de novembre de 2012]

Data de redacció: **Octubre 2012**

En el proper número: **Opioides en el maneig del dolor crònic no oncològic: consideracions per un ús més segur**

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

Comitè científic: 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 Madrideojos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud 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.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

