



Artículo de revisión

Medicamentos modificadores en esclerosis múltiple: esquemas terapéuticos actuales

Disease-Modifying drugs in multiple sclerosis: Current therapeutic schemes

María José Ríos Martínez¹, Anibal Arteaga^{1,2}, Julieta Henao^{3,4}, Basilio Vagner¹, John Fredy Castro-Álvarez^{1*}

1 Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

2 Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia.

3 Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Colombia.

4 Asociación Colombiana de Psiconeuroinmunoendocrinología, Medellín, Colombia.

Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, autoinmune y neurodegenerativa; que tiene como principal característica la desmielinización de los axones en el sistema nervioso. Los medicamentos modificadores de la enfermedad (MME) logran retrasar la aparición de los síntomas y modificar parcialmente el progreso de la desmielinización y daño neuronal, resultando cada vez más complejo determinar un esquema terapéutico estandarizado según la condición particular de cada paciente. En este artículo se presenta una revisión actualizada de la evidencia clínica que ha llevado al uso de los esquemas terapéuticos en EM. La mayoría de los medicamentos aprobados actualmente son utilizados para la EM remitente-recurrente y se pueden dividir de acuerdo a la eficacia y seguridad. Los medicamentos de primera línea han mostrado una baja o moderada eficacia y alta seguridad; después de usar estos fármacos sin lograr una buena respuesta o ante una enfermedad avanzada se usan medicamentos de segunda y tercera línea que tienen una alta eficacia, pero son menos seguros, presentando mayores efectos secundarios y riesgos asociados para los pacientes. El ocrelizumab es el único fármaco aceptado para la EM primaria progresiva y el siponimod fue aprobado como una alternativa para la EM secundaria progresiva. El desarrollo de nuevos medicamentos y el seguimiento clínico de los ya aprobados permitirá establecer un mejor abordaje terapéutico logrando así mejorar la calidad de vida de cada paciente.

Palabras clave: esclerosis múltiple, esclerosis múltiple crónica progresiva, esclerosis múltiple recurrente-remitente, tratamiento farmacológico, inmunosupresores

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, autoimmune and neurodegenerative disease; whose main characteristic is the demyelination of axons in the nervous system. Disease-modifying drugs (DMD) can delay the onset of symptoms and partially modify the progression of demyelination and neuronal damage, making it increasingly complex to determine a standardized therapeutic scheme that is individualized to each patient. This article presents an updated review on the clinical evidence that has led to the use of current therapeutic schemes in MS with focus on DMD. Current medications in treating relapsing-remitting MS can be divided according to efficacy and safety. First-line drugs have shown low or moderate efficacy and high safety. Second- and third-line drugs are used after a poor response or in cases of advanced disease. These drugs are highly effective, but less safe, presenting greater side effects and associated risks for patients. Ocrelizumab is the only accepted drug for primary progressive MS and siponimod is accepted as an alternative for secondary progressive MS. The development of new medications and the clinical follow-up of those already approved will allow establishing a better therapeutic approach, thus improving the quality of life of each patient.

Keywords: multiple sclerosis, chronic progressive multiple sclerosis, relapsing-remitting multiple sclerosis, drug therapy, immunosuppressive agents

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune y degenerativa que afecta principalmente el sistema nervioso central (SNC) (Geurts et al., 2005). Aún no se conoce su etiología, pero se ha visto que existe una interacción importante entre los factores genético y ambiental, que al estar presentes en el individuo inducen la aparición de linfocitos autorreactivos, llevándolos a una respuesta cruzada contra el sistema nervioso (Filippi et al., 2018; Lucchinetti et al., 2000). La EM está caracterizada por la desmielinización de los axones creando así cicatrices llamadas placas de desmielinización, con lo cual disminuye la función de transportar impulsos eléctricos desde y al cerebro causando la diversa variedad de síntomas y signos de la enfermedad (Compston et al., 2013; Filippi et al., 2018). Clínicamente se presentan diversas formas de la enfermedad como: Síndrome clínico aislado (SCA), EM remitente-recurrente (EMRR), EM secundaria progresiva (EMSP) y EM primaria progresiva (EMPP) (De Angelis, Brownlee, Chard,

& Trip, 2019). Otro fenotipo que aún no es aceptado completamente por la comunidad médica, pero es de relevancia en el abordaje terapéutico es el Síndrome Radiológico Aislado (SRA) (Okuda et al., 2014).

El tratamiento de la EM se divide en cuatro grupos de medicamentos: modificadores de la enfermedad, tratamiento de las recaídas o brotes, tratamientos sintomáticos y tratamientos rehabilitadores (Compston et al., 2013). Los medicamentos modificadores de la enfermedad (MME) tienen la finalidad de reducir la frecuencia de recaídas (prolongando el tiempo de aparición de nuevos brotes), retardar la progresión de la discapacidad, así como la aparición de nuevas lesiones en las Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) (De Angelis, John, & Brownlee, 2018; Vargas & Tyor, 2017). El tratamiento del brote o recaída reduce el tiempo de evolución de los síntomas, controlando especialmente la respuesta inflamatoria, el tratamiento sintomático corrige los síntomas asociados con la enfermedad (i.e., espasticidad, fatiga, dolor neuropático, deficiencia cognitiva, alteraciones en la marcha y en el

* Correspondencia: John Fredy Castro Álvarez. Dirección: Calle 51 No. 51-27, Medellín – Colombia. PBX: 322 10 00. Correo: john.castro@uniremington.edu.co.

control de esfínteres) y, los tratamientos rehabilitadores se centran principalmente en el manejo de las disfunciones parciales o permanentes asociadas a la enfermedad (Crabtree-Hartman, 2018; Kubsik-Gidlewska, Klimkiewicz, Klimkiewicz, Janczewska, & Woldańska-Okońska, 2017). En este artículo presentaremos una revisión actualizada sobre la evidencia que ha llevado al uso de los esquemas terapéuticos actuales en EM enfocados a los MME.

Curso de la esclerosis múltiple

Al inicio la enfermedad se puede expresar como un SCA en el cual se presentan una o varias lesiones desmielinizantes sin una expresión clínica marcada o simplemente un hallazgo radiológico como en el SRA (Przybek, Gniatkowska, Mirowska-Guzel, & Członkowska, 2015; Thompson et al., 2018). La aparición de nuevas lesiones sintomáticas o no sintomáticas, la confirmación de las lesiones por IRM con diseminación en tiempo o espacio y/o la presencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo (LCR) da el paso a una fase de EMRR que puede durar de 8-20 años, con un promedio de una recaída anual y una progresión lenta con presencia o no de secuelas evidentes (Przybek et al., 2015; Thompson et al., 2018). La acumulación de lesiones cerebrales (en sustancia blanca y gris) y medulares asociadas a déficits neurológicos permanentes y a la progresión continua de la discapacidad, que ocurre independientemente de la presentación de recaídas, se denomina EMSP (Przybek et al., 2015; Thompson et al., 2018). Algunos pacientes con EM, a diferencia de los anteriores presentan un avance continuo de la discapacidad con o sin recaídas asociado a la diseminación de las lesiones en espacio, presencia de lesiones en medula espinal y bandas en LCR, la cual se conoce como EMPP (Przybek et al., 2015; Thompson et al., 2018). El abordaje terapéutico para cada paciente depende de la forma clínica en la que se encuentra y la respuesta del mismo a los medicamentos. A continuación, se describen los MME de mayor relevancia actualmente para el tratamiento de la EM (Tabla 1).

Principales medicamentos

Interferones

Son citoquinas inflamatorias mediadoras de respuesta de infecciones y otros agentes biológicos, poseen efectos antivirales, antiproliferativos, antitumorales e inmunomoduladores (Jakimovski, Kolb, Ramanathan, Zivadnov, & Weinstock-Guttman, 2018). Actualmente hay tres tipos diferentes de interferón (IFN): alfa, beta y gamma. Uno de los primeros estudios realizados con interferón beta en pacientes con EM fue "*IFNB Multiple Sclerosis Study Group*" en 1993 donde se demostró una disminución en la tasa de recaídas comparado con el control a los dos años y una disminución de la mortalidad en 21 años de seguimiento (Paty & Li, 1993; The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993). No se conoce con detalle el mecanismo de acción del interferón beta en la patología, pero se tienen tres hipótesis: regula la actividad del interferón gamma, aumenta la supresión de las células T y produce alteración del sistema inmune por sus efectos inmunomoduladores (Jakimovski et al., 2018).

Los interferones beta más usados en el tratamiento de la EM son los beta 1a que fueron aprobados para su uso en EM en 1995 y son obtenidos de células de mamíferos, pero con igual composición que el de los humanos, y los beta 1b que son una variante molecular, hechos mediante tecnología de DNA recombinante (Jakimovski et al., 2018; U.S. Food and Drug Administration (FDA), 1993, 1996a). El INF beta 1a intramuscular ha mostrado una disminución en la tasa anual de recaídas, en la progresión de la discapacidad y una disminución significativa de las lesiones nuevas comparado con el control (Jacobs et al., 1996). El INF beta 1a, de inyección subcutánea 3 veces por semana, en comparación con la administración intramuscular semanal muestra una disminución en la tasa anual de recaídas comparado con el control, una disminución de las lesiones en T2 activas y una reducción de la discapacidad (Ebers, 1998). Estos y otros estudios ratifican las ventajas del uso del INF beta en el tratamiento de la EM, aunque las limitaciones del efecto a largo plazo han hecho necesario el desarrollo de nuevos medicamentos (Brown et al., 2019). Los efectos adversos principales asociados al uso de estos fármacos comprenden anomalías en la función hepática, leucopenia, enfermedad tiroidea, depresión, síntomas gripales (i.e., fiebre, escalofríos, mialgias y fatiga) (Ebers, 1998; Jacobs et al., 1996; Paty & Li, 1993; The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993).

Interferón pegilado beta 1a: es una modificación de los interferones mediante enlace covalente con polietilenglicol, mejorando su farmacocinética, lo cual hace que el medicamento no pierda su efecto en tan corto tiempo,

ampliando la distancia de las dosis (Caliceti & Veronese, 2003). Se sabe que se une a receptores tipo 1 de interferón lo que lleva a una regulación de los genes sensibles al interferón, regulando las citocinas proinflamatorias y la inhibición de linfocitos T activados (Furber et al., 2017). El ensayo pivote de Fase 3 "ADVANCE" (del inglés *Efficacy and Safety Study of Peginterferon beta-1a in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis*) fue realizado con el peginterferón beta 1a de uso subcutáneo 2 y 4 semanas en terapias de EMRR, y se encontró una reducción en la tasa de recaída anual con el tratamiento a 2 y 4 semanas (Calabresi, Kieseier, et al., 2014). Adicionalmente, redujo el riesgo de progresión de la discapacidad y la aparición de lesiones evaluadas por IRM, teniendo un efecto marcado con la administración cada 2 semanas (Calabresi, Kieseier, et al., 2014). Otro hallazgo interesante es el aumento de la adherencia al tratamiento por disminución del número de inyecciones hasta en un 93% (Tolley et al., 2015). Los principales efectos adversos reportados de este medicamento fueron dolor y eritema en el lugar de inyección, enfermedad pseudogripal, pirexia, cefalea, mialgia y artralgia (Calabresi, Kieseier, et al., 2014).

Acetato de glatiramer

Medicamento aprobado para su uso en EM en 1996 (U.S. Food and Drug Administration (FDA), 1996b), es una combinación de péptidos formados por macromoléculas sintéticas compuesta de 4 aminoácidos (alanina, ácido glutámico, lisina y tirosina) (Aharoni, 2013; Johnson et al., 1995). No se conoce específicamente su mecanismo de acción, pero se postula que es un componente parecido a la proteína básica de la mielina que logra inhibir la respuesta celular; los estudios han demostrado que en la presencia del acetato de glatiramer los linfocitos T proinflamatorios cambian a antiinflamatorios, modulando así la respuesta inmune directa o indirectamente (Aharoni, 2013). El acetato de glatiramer subcutáneo ha mostrado una reducción en la tasa de recaídas siendo mejor el efecto en pacientes con una puntuación baja en la escala de discapacidad, además se ha evidenciado una disminución en el número de las lesiones en IRM, en la progresión de la discapacidad no se muestra un efecto muy claro con el tratamiento (Comi, Filippi, & Wolinsky, 2001). Sus principales efectos adversos son reacciones en el lugar de la inyección, infecciones, gripe, cefalea, náuseas, rash y disnea (Johnson et al., 1995).

Natalizumab

Medicamento aprobado para su uso en EM en 2003 (U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2004), es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad alfa 4 beta 1 de la integrina que expresan los leucocitos a excepción de los neutrófilos, el cual bloquea la interacción con el receptor análogo de la molécula de adhesión de células vasculares (VCAM) que interfiere en el desplazamiento de los leucocitos por los tejidos; además, interfiere selectivamente las moléculas de adhesión de los linfocitos T, evitando así su desplazamiento al SNC, reduciendo la inflamación y las lesiones neurológicas asociadas a la EM (Yednock et al., 1992). En el estudio AFFIRM (del inglés *Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*) se demostró que el natalizumab tiene un efecto muy marcado sobre la progresión de la enfermedad con una disminución en la tasa de recaídas anual con respecto al control, el riesgo de progresión de la discapacidad disminuye y la presencia de nuevas lesiones por IRM se reduce (Polman et al., 2006). Los efectos adversos reportados fueron fatiga, reacciones alérgicas, dermatitis, siendo una de las más graves la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), enfermedad desmielinizante que afecta a la sustancia blanca en el SNC causada por un parvovirus oportunista conocido como virus John Cunningham (VJC) (Polman et al., 2006).

Fingolimod

Medicamento aprobado para su uso en EM en 2010 (U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2010), es un agonista de receptores esfingocina 1 fosfato (S1P) que actúa como inmunosupresor bloqueando la capacidad de salida de los linfocitos presentes en los ganglios linfáticos, evitando así su migración al SNC (Brinkmann et al., 2002). Su eficiencia se ha probado en 3 estudios "FREEDOMS I y II" (del inglés *FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis*) donde se demostró la reducción anual de recaídas, una disminución en lesiones activas por IRM frente al placebo y la progresión de la discapacidad disminuyó en FREEDOMS I y no fue significativa en FREEDOMS II (Calabresi, Radue, et al., 2014; Kappos et al., 2010). En el estudio "TRANSFORMS" (del inglés *Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*) se demostró la reducción de recaídas, disminución de las lesiones activas en IRM y no se

Tabla 1

Medicamentos modificadores de la enfermedad en la esclerosis múltiple

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN/ FRECUENCIA	TIPO DE EM	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS
BAJA O MODERADA EFICACIA				
INF beta 1b	SC/ Interinaria	RR-SP-SCA	Inmunomodulador, regula el IFN gamma y suprime células T	Alteraciones hepáticas, leucopenia, enfermedad tiroidea reacción gripal
INF-beta-1a	IM/ Semanal	RR-SP- SCA	Inmunomodulador, regula el IFN gamma y suprime células T	Alteraciones hepáticas, leucopenia, enfermedad tiroidea reacción gripal
INF-beta-1a	SC/ 1 a 3 veces por semana	RR	Inmunomodulador, regula el IFN gamma y suprime células T	Alteraciones hepáticas, leucopenia, enfermedad tiroidea reacción gripal
Acetato de glatiramer	SC/Diaria	RR- SCA	Inhibe la respuesta celular	Reacción en el sitio de inyección, infecciones, cefalea, náuseas rash y disnea.
Teriflunomida	VO/Diaria	RR	Inmunomodulador bloqueando la síntesis de ADN y baja la proliferación de linfocitos B y T	Aumento de alanina aminotransferasa, neutropenia, diarrea, náuseas, adelgazamiento del cabello, LMP y efecto teratogénico.
Dimetil fumarato	VO/Cada 12 horas	RR	Estimula el sistema de defensa celular ante el estrés inflamatorio y oxidativo	Eritema, eventos gastrointestinales, infecciones del tracto respiratorio superior, proteinuria y prurito
Fingolimod	VO/Diaria	RR	Inmunosupresor bloqueando la capacidad de migración de los linfocitos fuera de los ganglios linfáticos, evitando así su migración al SNC	Infecciones, trastornos cardíacos, cefalea, tos, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas y LMP.
ALTA EFICACIA				
Natalizumab	IV/ Cada 28 días	RR	Anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina alfa 4 que expresan los leucocitos, el cual interfiere en el desplazamiento de los leucocitos por los tejidos	LMP
Ocrelizumab	IV	PP	Actúa a través de la citólisis celular dirigido contra el CD20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos B diferenciados.	Reacción en el sitio de inyección, aumenta el riesgo de neoplasias.
Siponimod	VO/Diaria	SP	Modula la esfingosina-1-fosfato, los receptores S1P, y evita la recirculación de los linfocitos en el SNC.	Leucopenia, aumento de las transaminasas, bradicardia, hipertensión, reactivación del virus de varicela Zoster
Alemtuzumab	IV/ 2 Ciclos	RR	Actúa a través de la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento tras la unión de la superficie celular con los linfocitos T y B	Aumento del riesgo de enfermedades autoinmunes como púrpura trombocitopénica inmune y trastornos tiroideos

Nota: SC: subcutánea, IM: intramuscular, VO: vía oral, IV: intravenoso, RR: Remitente recurrente, SP: Secundaria progresiva, SCA: Síndrome clínico aislado. LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva, SNC: sistema nervioso central.

encontraron efectos significativos en la progresión de la discapacidad frente a interferón β 1A intramuscular una vez por semana (Cohen et al., 2010). Este medicamento ha demostrado una disminución del 75% de linfocitos a las 4–6 horas (Francis et al., 2014). La principal contraindicación reportada es el desarrollo de bradicardia y bloqueo auriculoventricular tras la administración del medicamento y sus efectos adversos fueron el riesgo de infecciones y trastornos cardíacos, cefalea, tos, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas y LMP (Calabresi, Radue, et al., 2014; Cohen et al., 2010; Kappos et al., 2010).

Teriflunomida

Medicamento aprobado para su uso en EM en 2012 (U.S Food and Drug Administration (FDA), 2012), es el principal metabolito activo de la leflunomida, su mecanismo de acción inmunomodulador bloquea la síntesis de ADN al inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa requerida para la síntesis de novo de las pirimidinas, especialmente en células con altas tasas de replicación más no en linfocitos quiescentes, disminuyendo la proliferación de linfocitos B y T (Rückemann et al., 1998). Este es un medicamento de uso oral, en los estudios "TEMPO" (del inglés *Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral*) y "TOWER" (del inglés *Oral Teriflunomide for Patients With Relapsing Multiple Sclerosis*) se demostró la reducción del riesgo de recaídas anuales con respecto al placebo, una reducción del riesgo de progresión de la EM y una disminución de las lesiones activas en el TEMSO (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011). Los principales efectos adversos reportados fueron diarrea, náuseas, adelgazamiento del cabello, aumento de alanina aminotransferasa, neutropenia, LMP y su efecto teratogénico (Confavreux et al., 2014; O'Connor et al., 2011).

Dimetil fumarato

Medicamento aprobado para su uso en EM en 2013 (U.S Food and Drug Administration (FDA), 2013), es un éster del ácido fumárico, también conocido como BG-12, el cual activa la vía de transcripción del factor nuclear

Nfr2 (del inglés *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*) que participa en la respuesta al estrés oxidativo (Scannevin et al., 2012). Es un medicamento de uso oral y su mecanismo de acción no es del todo claro, se sabe que estimula el sistema de defensa celular ante el estrés inflamatorio y oxidativo, ambos presentes en la EM, no posee efectos sobre la función celular, pero logra reducir la respuesta de las células inflamatorias tanto a nivel central como periférico (Linker et al., 2011; Lundy et al., 2016). Su eficacia se probó principalmente en dos estudios: "CONFIRM" (del inglés *Comparator and An oral Fumarate In Relapsing-Remitting MS*) el cual demostró una reducción de la tasa anual de recaídas frente a placebo y una disminución en las lesiones activas. Por otro lado, no hubo diferencias significativas en la progresión de la discapacidad y "DEFINE" (del inglés *The Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Remitting MS*), donde se evidenció una disminución en la tasa anual de recaídas, una disminución en la progresión de la discapacidad y una reducción en las lesiones activas (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012). Los efectos adversos más comunes reportados fueron eritema, eventos gastrointestinales, infecciones del tracto respiratorio superior, proteinuria y prurito; principalmente durante el primer mes de tratamiento (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012).

Alemtuzumab

Medicamento aprobado para su uso en EM en 2014 (U.S Food and Drug Administration (FDA), 2001), es un anticuerpo específico contra glicoproteína de superficie celular CD52 presente en los linfocitos T y B (Hale, Rye, Warford, Lauder, & Brito-Babapulle, 1993; Xia, Tone, Packman, Hale, & Waldmann, 1991). Actúa a través de la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento tras la unión a la superficie celular de los linfocitos T y B, realizando así efectos inmunomoduladores a través de la depleción de los linfocitos por dos años en promedio (Coles et al., 2006; Hale et al., 1993). CARE-MS I y II (del inglés *Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis*) comparó el alemtuzumab contra el interferón beta mostrando una reducción de recaídas anuales en ambos estudios a favor del alemtuzumab, también se demuestra una disminución de pacientes con lesiones activas y no se encontró diferencia en la progresión de la discapacidad (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012). Su uso aumenta el riesgo

de infecciones comparado con el interferón, la formación de autoanticuerpos y aumento del riesgo de enfermedades autoinmunes como purpura trombocitopénica inmune y trastornos tiroideos, por lo cual se debe tener mayor cuidado en su uso en pacientes con otras enfermedades autoinmunes a parte de la EM (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012).

Ocrelizumab

Medicamento aprobado para su uso en EM en 2017 (U.S Food and Drug Administration (FDA), 2017), es un anticuerpo de inmunoglobulina humanizada dirigido contra el CD20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos B (precursores y células maduras), pero no afecta las células precursoras (Juanatey García, Blanco García, & Téllez Lara, 2018; Reff et al., 1994; Stashenko, Nadler, Hardy, & Schlossman, 1980). Este ha sido el único medicamento autorizado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de EMPP, así como también se ha demostrado que disminuye el avance de la discapacidad en formas de EMRR (Xavier Montalban et al., 2017; U.S Food and Drug Administration (FDA), 2017). Los estudios OPERA I y II evaluaron el efecto del ocrelizumab comparado con el interferón beta mostrando una reducción anual de recaídas, una disminución de las lesiones activas y una reducción de la progresión de la discapacidad (OPERA I) y sin efecto significativo en el OPERA II (Hauser et al., 2017). En el caso de los pacientes con EMPP el estudio fue denominado ORATORIO (de inglés *A Phase III, multicenter, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in adults with Primary Progressive Multiple Sclerosis*) donde se demostró una disminución relativa de la progresión y del volumen de las lesiones activas comparado con el placebo (Xavier Montalban et al., 2017). Los efectos adversos reportados fueron reacciones en el lugar de la inyección, mayor riesgo de algunas infecciones y también aumentó el riesgo de contraer cáncer, especialmente cáncer de mama (Hauser et al., 2017; Xavier Montalban et al., 2017).

Siponimod

Medicamento considerado el primer fármaco de manejo de la EMSP, en donde se ha descrito que retrasa la progresión de la discapacidad modulando selectivamente los receptores de la esfingosina-1-fosfato (S1P), el efecto antagonista de los receptores S1P reduciendo la salida de linfocitos y evitando la recirculación de los linfocitos en el SNC (Gergely et al., 2012; Pan et al., 2013). El fármaco fue evaluado en un ensayo clínico denominado EXPAND (del inglés *EXploring the efficacy and safety of siponimod in PAtients with secONdary progressive multiple sclerosis*) (Kappos et al., 2018), en donde los pacientes tratados con el fármaco progresaron en discapacidad frente al placebo en los primeros 3 meses y se encontró una reducción a 12 y 24 meses en lesiones activas por IRM (Kappos et al., 2018). Los efectos adversos reportados del fármaco fueron leucopenia, aumento de transaminasas, bradicardia, hipertensión, reactivación de virus de varicela zoster y convulsiones (Kappos et al., 2018).

Escalamiento terapéutico o terapia de inducción

La EM es una enfermedad que en la actualidad no tiene cura y debido a que afecta tanto al SNC como al sistema inmunológico, dos sistemas encargados de la vigilancia y regulación del organismo, se dificulta su manejo y abordaje terapéutico. El tratamiento tiene como meta el control y la disminución de la actividad inflamatoria, evitando así la aparición de recaídas y la discapacidad asociada a la patología (Compston et al., 2013; Fernández et al., 2018; Vargas & Tyor, 2017). Por esto, es importante el inicio temprano del tratamiento, ya que logra prevenir la producción de lesiones irreversibles del SNC (Brown et al., 2019; Lucchetta et al., 2018). Los MME se caracterizan por disminuir la tasa de recaídas anuales, prolongar el tiempo de aparición de nuevas recaídas, prevenir nuevas lesiones evidenciadas en IRM, reducir el avance de la discapacidad y del deterioro cognitivo (De Angelis et al., 2018; Ingwersen, Aktas, & Hartung, 2016).

El escalamiento terapéutico se basa en administrar MME seguros con baja o moderada eficacia como los IFN β , el acetato de glatiramer, la teriflunomida o el dimetil fumarato, y en caso de pacientes con efectos adversos intolerables ante un medicamento, analizar la posibilidad de cambiar a otro MME de primera línea (Tabla 1) (Ontaneda, Tallantyre, Kalincik, Planchon, & Evangelou, 2019). En el paciente que presenta nuevas recaídas o lesiones nuevas evidenciadas en las IRM se considera el posible cambio a un MME con mayor efectividad, ya sea en terapias de segunda o tercera línea (Tabla 1) (Giovannoni, 2016). Otra estrategia terapéutica es la que se conoce como

terapia de inducción, la cual propone una intervención terapéutica agresiva iniciada de forma temprana, posterior al diagnóstico confirmado de EM con factores pronósticos negativos (mayor actividad de la enfermedad: recaídas frecuentes y severas, mayor número de lesiones evidenciadas en IRM y mayor progresión de la discapacidad) (Naismith, 2016). Se considera el manejo del paciente con MME de mayor capacidad de respuesta terapéutica, pero con efectos secundarios más complejos (Brown et al., 2019). En esta propuesta terapéutica se busca una rápida reducción de la inflamación asociada a la enfermedad (disminución de las células T, células B y células mieloides) y la posibilidad de generar una condición más tolerogénica debido a un reinicio del sistema inmunológico, lo que puede continuarse con terapia de mantenimiento, si es necesario mediante el uso de MME de menor respuesta terapéutica (Ingwersen et al., 2016).

Conclusión

La EM es una enfermedad crónica y neurodegenerativa, la cual cursa con recaídas y un pronóstico individualizado dependiendo del paciente y evolución de la enfermedad (Ingwersen et al., 2016). Actualmente la EM no tiene cura y su principal esquema de tratamiento recae en los MME, los pacientes deben ser intervenidos multidisciplinariamente para brindar el mejor abordaje terapéutico frente a la enfermedad (Lucchetta et al., 2018; X. Montalban et al., 2018). Teniendo en cuenta que la EM es una de las principales causas de discapacidad no traumática en adultos jóvenes en el mundo, es de vital importancia no solo el diagnóstico temprano y oportuno de la enfermedad sino también el inicio rápido del esquema terapéutico según las características del paciente, favoreciendo así su pronóstico (Weideman, Tapia-Maltos, Johnson, Greenwood, & Bielekova, 2017).

Aun no se tiene claro y definido un esquema terapéutico a seguir en pacientes con EM que incluya todos los medicamentos aprobados y descritos hasta el 2019 (X. Montalban et al., 2018). Los medicamentos actuales en EM considerados de baja eficacia son fármacos únicos que actúan de una manera diferente, por esto no se pueden tratar como equivalentes terapéuticos cómo son todas las preparaciones de interferón beta, fingolimod, dimetil fumarato, teriflunomida y acetato de glatiramer. La respuesta del paciente y/o la progresión de la enfermedad requerirá medicamentos de alta eficacia como el ocrelizumab, alemtuzumab, natalizumab y siponimod asociado a una respuesta adecuada y a la eficiencia del mismo. Aunque el tratamiento depende del curso de la enfermedad y la valoración del especialista, solo la investigación científica en medicamentos nuevos y ya aprobados permitirá establecer una guía terapéutica única y clara para un mejor abordaje terapéutico, logrando así mejorar la calidad de vida de cada paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Aharoni, R. (2013). The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. *Autoimmunity Reviews*, 12(5), 543–553. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.09.005>
- Brinkmann, V., Davis, M. D., Heise, C. E., Albert, R., Cottens, S., Hof, R., ... Lynch, K. R. (2002). The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 277(24), 21453–21457. <https://doi.org/10.1074/jbc.C200176200>
- Brown, J. W. L., Coles, A., Horakova, D., Havrdova, E., Izquierdo, G., Prat, A., ... Robertson, N. (2019). Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*, 321(2), 175. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20588>
- Calabresi, P. A., Kiescier, B. C., Arnold, D. L., Balcer, L. J., Boyko, A., Pelletier, J., ... Seddighzadeh, A. (2014). Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *The Lancet Neurology*, 13(14), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70068-7)
- Calabresi, P. A., Radue, E., Goodin, D., Jeffery, D., Rammohan, K. W., Reder, A. T., ... Lublin, F. D. (2014). Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 13(6), 545–556. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70049-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70049-3)

- Caliceti, P., & Veronese, F. (2003). Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly(ethylene glycol)-protein conjugates. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55(10), 1261-1277. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(03\)00108-X](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(03)00108-X)
- Cohen, J. A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H., Khatri, B. O., Montalban, X., ... Kappos, L. (2010). Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5), 402-415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907839>
- Cohen, J. A., Coles, A. J., Arnold, D. L., Confavreux, C., Fox, E. J., Hartung, H.-P., ... Compston, D. A. S. (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 380(9856), 1819-1828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3)
- Coles, A. J., Cox, A., Page, E., Jones, J., Trip, S. A., Deans, J., ... Compston, D. A. (2006). The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253(1), 98-108. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0934-5>
- Coles, A. J., Twyman, C. L., Arnold, D. L., Cohen, J. A., Confavreux, C., Fox, E. J., ... Compston, D. A. S. (2012). Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 380(9856), 1829-1839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
- Comi, G., Filippi, M., & Wolinsky, J. S. (2001). European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 49(3), 290-297. <https://doi.org/10.1002/ana.64>
- Compston, A., Confavreux, C., Lassmann, H., McDonald, I., Miller, D., Noseworthy, J., ... Wekerle, H. (2013). *McAlpine's Multiple Sclerosis* (Cuarta Ed.). Philadelphia: Elsevier Inc.
- Confavreux, C., O'Connor, P., Comi, G., Freedman, M. S., Miller, A. E., Olsson, T. P., ... Kappos, L. (2014). Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 13(3), 247-256. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70308-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70308-9)
- Crabtree-Hartman, E. (2018). Advanced Symptom Management in Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*, 36(1), 197-218. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.015>
- De Angelis, F., Brownlee, W. J., Chard, D. T., & Trip, S. A. (2019). New MS diagnostic criteria in practice. *Practical Neurology*, 19(1), 64-67. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001945>
- De Angelis, F., John, N. A., & Brownlee, W. J. (2018). Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *BMJ*, 357(8055), k4674. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4674>
- Ebers, G. C. (1998). Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *The Lancet*, 352(9139), 1498-1504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03334-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03334-0)
- Fernández, Ó., Tintoré, M., Saiz, A., Calles-hernández, M. C., Comabella, M., Ramió-torrentá, L., ... Rodríguez-antigüedad, A. (2018). *Revisión de las novedades del Congreso ECTRIMS 2017, presentadas en la X Reunión Post-ECTRIMS (II)*. 67(I), 50-62.
- Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S., & Rocca, M. A. (2018). Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 43. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
- Fox, R. J., Miller, D. H., Phillips, J. T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., ... Dawson, K. T. (2012). Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 367(12), 1087-1097. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>
- Francis, G., Kappos, L., O'Connor, P., Collins, W., Tang, D., Mercier, F., & Cohen, J. (2014). Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(4), 471-480. <https://doi.org/10.1177/1352458513500551>
- Furber, K. L., Van Agten, M., Evans, C., Haddadi, A., Doucette, J. R., & Nazari, A. J. (2017). Advances in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: the role of pegylated interferon beta-1a. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease, Volume 7*(2), 47-60. <https://doi.org/10.2147/DNND.S71986>
- Gergely, P., Nuesslein-Hildesheim, B., Guerini, D., Brinkmann, V., Traebert, M., Bruns, C., ... Wallström, E. (2012). The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *British Journal of Pharmacology*, 167(5), 1035-1047. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02061.x>
- Geurts, J. J. G., Bó, L., Pouwels, P. J. W., Castelijns, J. A., Polman, C. H., & Barkhof, F. (2005). Cortical lesions in multiple sclerosis: Combined postmortem MR imaging and histopathology. *American Journal of Neuroradiology*, 26(3), 572-577. <https://doi.org/10.3174/ajnr.2633>
- Giovannoni, G. (2016). Multiple sclerosis should be treated using a step-down strategy rather than a step-up strategy—YES. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(11), 1397-1400. <https://doi.org/10.1177/1352458516650737>
- Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., ... Dawson, K. T. (2012). Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 367(12), 1098-1107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>
- Hale, G., Rye, P. D., Warford, A., Lauder, I., & Brito-Babapulle, A. (1993). The glycosylphosphatidylinositol-anchored lymphocyte antigen CDw52 is associated with the epididymal maturation of human spermatozoa. *Journal of Reproductive Immunology*, 23(2), 189-205. [https://doi.org/10.1016/0165-0378\(93\)90007-5](https://doi.org/10.1016/0165-0378(93)90007-5)
- Hauser, S. L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H.-P., Hemmer, B., ... Kappos, L. (2017). Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 221-234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
- Ingwersen, J., Aktas, O., & Hartung, H.-P. (2016). Advances in and Algorithms for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*, 13(1), 47-57. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0412-4>
- Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M., Richert, J. R., Salazar, A. M., ... Whitham, R. H. (1996). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 39(3), 285-294. <https://doi.org/10.1002/ana.410390304>
- Jakimovski, D., Kolb, C., Ramanathan, M., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2018). Interferon β for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(11), a032003. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a032003>
- Johnson, K. P., Brooks, B. R., Cohen, J. A., Ford, C. C., Goldstein, J., Lisak, R. P., ... Wolinsky, J. S. (1995). Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 45(7), 1268-1276. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.7.1268>
- Juanatey García, A., Blanco García, L., & Téllez Lara, N. (2018). Ocrelizumab: eficacia y seguridad en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 66(12), 423. <https://doi.org/10.33588/rn.6612.2018132>
- Kappos, L., Bar-Or, A., Cree, B. A. C., Fox, R. J., Giovannoni, G., Gold, R., ... Ziemssen, T. (2018). Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet*, 391(10127), 1263-1273. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30475-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30475-6)
- Kappos, L., Radue, E.-W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P., ... Burtin, P. (2010). A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5), 387-401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>
- Kubik-Gidewska, A. M., Klimkiewicz, P., Klimkiewicz, R., Janczewska, K., & Woldańska-Okońska, M. (2017). Rehabilitation in multiple sclerosis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(4), 709-715. <https://doi.org/10.17219/acem/62329>
- Linker, R. A., Lee, D. H., Ryan, S., Van Dam, A. M., Conrad, R., Bista, P., ... Gold, R. (2011). Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*, 134(3), 678-692. <https://doi.org/10.1093/brain/awq386>
- Lucchetta, R. C., Tonin, F. S., Borba, H. H. L., Leonart, L. P., Ferreira, V. L., Bonetti, A. F., ... Wiens, A. (2018). Disease-Modifying Therapies

- for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*, 32(9), 813–826. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0541-5>
- Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., & Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of neurology*, 47(6), 707–717. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200006\)47:6<707::AID-ANA3>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::AID-ANA3>3.0.CO;2-Q)
- Lundy, S. K., Wu, Q., Wang, Q., Dowling, C. A., Taitano, S. H., Mao, G., & Mao-Draayer, Y. (2016). Dimethyl fumarate treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis influences B-cell subsets. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, 3(2), e211. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000211>
- Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J., Otero-Romero, S., Amato, M. P., Chandraratna, D., ... Zipp, F. (2018).ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 25(2), 215–237. <https://doi.org/10.1111/ene.13536>
- Montalban, Xavier, Hauser, S. L., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Comi, G., ... Wolinsky, J. S. (2017). Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 209–220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>
- Naismith, R. T. (2016). Multiple sclerosis should be treated using a step-down strategy rather than a step-up strategy–NO. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(11), 1400–1402. <https://doi.org/10.1177/1352458516644676>
- O'Connor, P., Wolinsky, J. S., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T. P., ... Freedman, M. S. (2011). Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 365(14), 1293–1303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014656>
- Okuda, D. T., Siva, A., Kantarci, O., Inglese, M., Katz, I., Tutuncu, M., ... Lebrun, C. (2014). Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. *PLoS ONE*, 9(3), e90509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090509>
- Ontaneda, D., Tallantyre, E., Kalincik, T., Planchon, S. M., & Evangelou, N. (2019). Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 18(10), 973–980. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30151-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30151-6)
- Pan, S., Gray, N. S., Gao, W., Mi, Y., Fan, Y., Wang, X., ... Nuesslein-Hildesheim, B. (2013). Discovery of BAF312 (Siponimod), a Potent and Selective S1P Receptor Modulator. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 4(3), 333–337. <https://doi.org/10.1021/ml300396r>
- Paty, D. W., & Li, D. K. B. (1993). Interferon beta-1b is effective in relapsing–remitting multiple sclerosis: II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 43(4), 662–667. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.4.662>
- Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., ... Sandrock, A. W. (2006). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), 899–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397>
- Przybek, J., Gniatkowska, I., Mirowska-Guzel, D., & Czlonkowska, A. (2015). Evolution of diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 49(5), 313–321. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2015.07.006>
- Reff, M. E., Carner, K., Chambers, K. S., Chinn, P. C., Leonard, J. E., Raab, R., ... Anderson, D. R. (1994). Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*, 83(2), 435–445.
- Rückemann, K., Fairbanks, L. D., Carrey, E. A., Hawrylowicz, C. M., Richards, D. F., Kirschbaum, B., & Simmonds, H. A. (1998). Leflunomide Inhibits Pyrimidine de Novo Synthesis in Mitogen-stimulated T-lymphocytes from Healthy Humans. *Journal of Biological Chemistry*, 273(34), 21682–21691. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.34.21682>
- Scannevin, R. H., Chollate, S., Jung, M. -y., Shackett, M., Patel, H., Bista, P., ... Rhodes, K. J. (2012). Fumarates Promote Cytoprotection of Central Nervous System Cells against Oxidative Stress via the Nuclear Factor (Erythroid-Derived 2)-Like 2 Pathway. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 341(1), 274–284. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.190132>
- Stashenko, P., Nadler, L. E. E. M., Hardy, R., & Schlossman, S. F. (1980). Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *The Journal of Immunology*, 125(4), 1678–1685.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (1993). 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*, 43(4), 655–661.
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- Tolley, K., Hutchinson, M., You, X., Wang, P., Sperling, B., Taneja, A., ... Kinter, E. (2015). A network meta-analysis of efficacy and evaluation of safety of subcutaneous pegylated interferon beta-1a versus other injectable therapies for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis. *PLoS ONE*, 10(6), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127960>
- U.S Food and Drug Administration (FDA). (1993). BETASERON. Recuperado el 19 de febrero de 2019, de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/pre96/103471s0000TOC.cfm
- U.S Food and Drug Administration (FDA). (1996a). AVONEX. Recuperado el 19 de febrero de 2019, de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/96/103628s0000TOC.cfm
- U.S Food and Drug Administration (FDA). (1996b). COPAXONE. Recuperado el 19 de febrero de 2019, de <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?ent=overview.process&ApplNo=020622>
- U.S Food and Drug Administration (FDA). (2001). ALEMTUZUMAB. Recuperado el 19 de febrero de 2019, de <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?ent=overview.process&ApplNo=103948>
- U.S Food and Drug Administration (FDA). (2004). TYSABRI. Recuperado el 19 de febrero de 2019, de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_natalizumab.cfm
- U.S Food and Drug Administration (FDA). (2010). GYLENIA. Recuperado el 19 de febrero de 2019, de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022527Orig1s000TOC.cfm
- U.S Food and Drug Administration (FDA). (2012). AUBAGIO. Recuperado el 19 de febrero de 2019, de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202992Orig1s000TOC.cfm
- U.S Food and Drug Administration (FDA). (2013). TECFIDERA. Recuperado el 19 de febrero de 2019, de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204063orig1s000toc.cfm
- U.S Food and Drug Administration (FDA). (2017). OCREVUS. Recuperado el 19 de febrero de 2019, de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761053Orig1s000TOC.cfm
- Vargas, D. L., & Tyor, W. R. (2017). Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Journal of Investigative Medicine*, 65(5), 883–891. <https://doi.org/10.1136/jim-2016-000339>
- Weideman, A. M., Tapia-Maltos, M. A., Johnson, K., Greenwood, M., & Bielekova, B. (2017). Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Frontiers in Neurology*, 8(NOV), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00577>
- Xia, M. -Q, Tone, M., Packman, L., Hale, G., & Waldmann, H. (1991). Characterization of the CAMPATH-1 (CDw52) antigen: biochemical analysis and cDNA cloning reveal an unusually small peptide backbone. *European Journal of Immunology*, 21(7), 1677–1684. <https://doi.org/10.1002/eji.1830210714>
- Yednock, T. A., Cannon, C., Fritz, L. C., Sanchez-Madrid, F., Steinman, L., & Karin, N. (1992). Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against $\alpha 4 \beta 1$ integrin. *Nature*, 356(6364), 63–66. <https://doi.org/10.1038/356063a0>